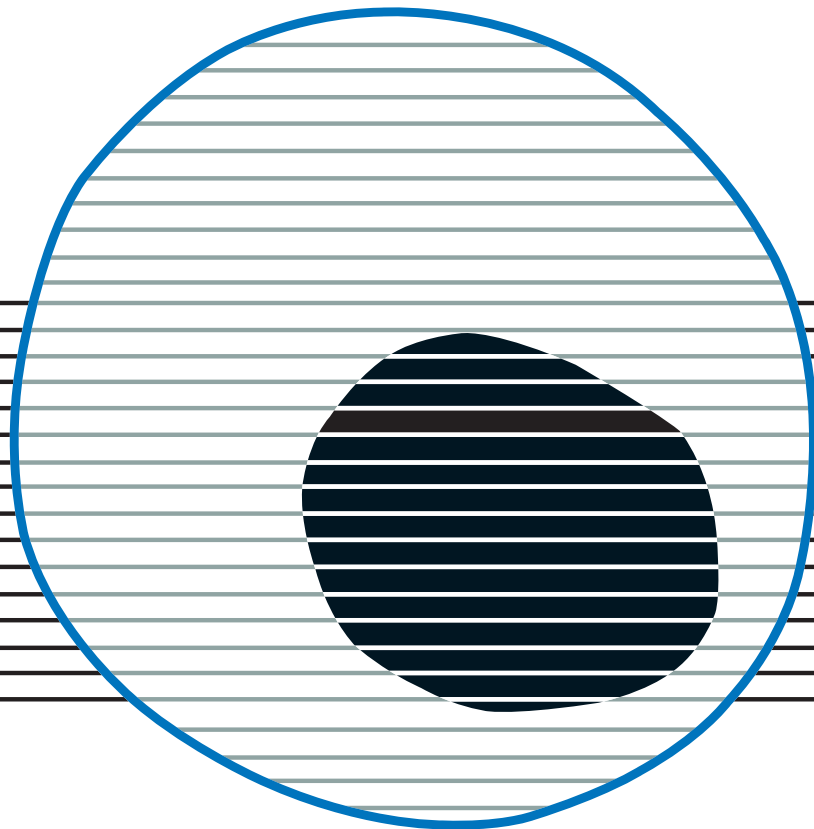


revisiones en

CÁNCER

CARCINOMA *IN SITU* DE MAMA

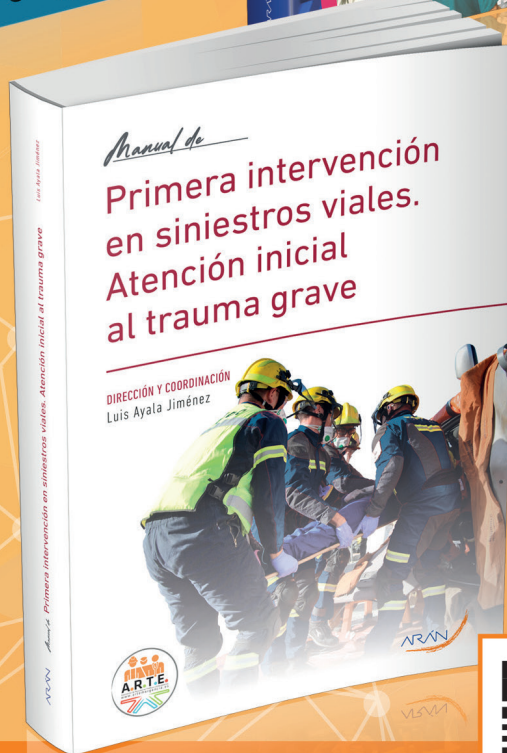
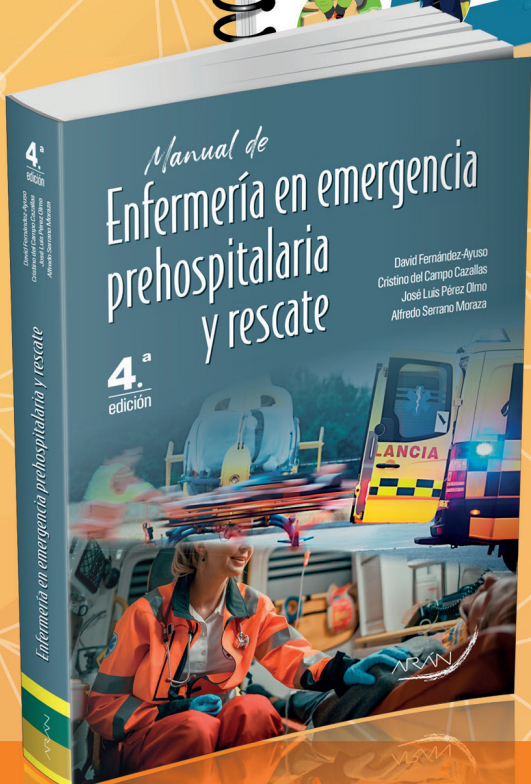
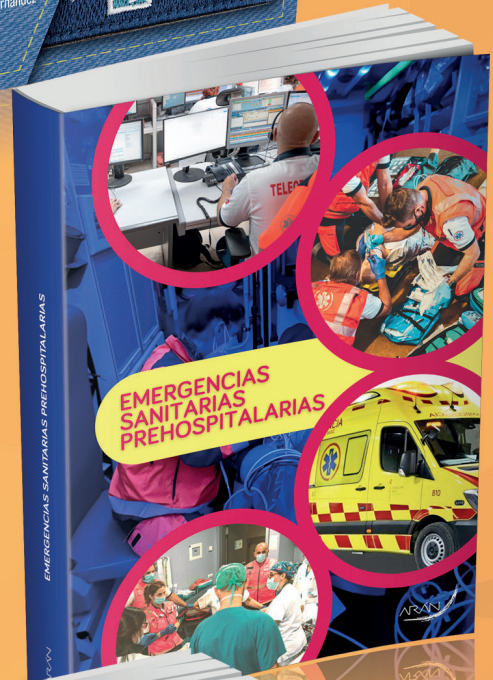
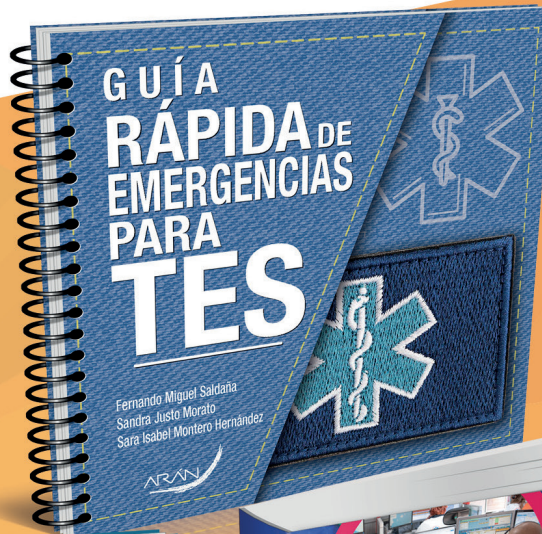
VOL. 36. NÚM. 3, 2022



ARAN

NOVEDAD

EDITORIAL



ediciones.grupoaran.com



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2022. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.
c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 36

NÚM. 3

Epidemiología del carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama M. N. Meléndez Gispert, E. Moreno Palacios, J. I. Sánchez Méndez	113
Anatomía patológica del carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama M. R. Bgillos Giménez, A. Pascual Martín	120
Papel de las plataformas genómicas en el carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama A. Cano Jiménez, J. Requena Aguilar, P. Sánchez Rovira	132
Estado actual del papel de la radioterapia en el carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama A. González Sanchís, C. García Mora	141
Cirugía del carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama E. Pertejo Muñoz	147
Tratamiento médico tras un carcinoma <i>in situ</i> de mama A. Escudero García, J. Á. García Sáenz	155

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 36

No. 3

Epidemiology of ductal carcinoma <i>in situ</i> of the breast M. N. Meléndez Gispert, E. Moreno Palacios, J. I. Sánchez Méndez	113
Pathologic anatomy of ductal carcinoma <i>in situ</i> of the breast M. R. Bergillos Giménez, A. Pascual Martín	120
Role of genomic platforms in ductal carcinoma <i>in situ</i> of the breast A. Cano Jiménez, J. Requena Aguilar, P. Sánchez Rovira	132
Current status of the role of radiotherapy in ductal carcinoma <i>in situ</i> of the breast A. González Sanchís, C. García Mora	141
Cirugía del carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama E. Pertejo Muñoz	147
Medical therapy approach for breast ductal carcinoma <i>in situ</i> A. Escudero García, J. Á. García Sáenz	155

Epidemiología del carcinoma ductal *in situ* de mama

MARCOS NICOLÁS MELÉNDEZ GISPERT, ELISA MORENO PALACIOS,
JOSÉ IGNACIO SÁNCHEZ MÉNDEZ

Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* de mama (CDIS) es un precursor no obligado de cáncer de mama invasivo que representa el 20 % de los diagnósticos de cáncer de mama desde que se implementó la mamografía de cribado. Los factores de riesgo conocidos más importantes son la edad, la historia familiar de cáncer de mama, la paridad y la edad con el primer recién nacido vivo. Tras el tratamiento del CDIS, el riesgo de recurrencia viene principalmente condicionado por los márgenes quirúrgicos (< 2 mm) y los tratamientos adyuvantes empleados (la radioterapia y la hormonoterapia adyuvantes reducen el riesgo). El pronóstico es excelente, aunque empeora en el caso de una recidiva en forma de cáncer de mama invasivo. El mayor conocimiento epidemiológico ha contribuido, y continuará haciéndolo, al desarrollo de la prevención, del diagnóstico y del tratamiento del CDIS.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Mama. Epidemiología. Factores de riesgo. Incidencia. Historia natural.

DEFINICIÓN

Los carcinomas *in situ* fueron descritos por primera vez a comienzos del siglo xx (1) como lesiones citológicamente similares a los carcinomas invasivos que, sin embargo, no atraviesan la membrana basal hacia el estroma circundante. Posteriormente, se diferenció entre aquellas lesiones que se comportaban como marcadores de aumento de riesgo (como el carcinoma lobulillar *in situ* [CLIS] tradicional, con aumento de riesgo de cáncer de mama en cualquiera de las mamas) y aquellas lesiones que se con-

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast is a non-obligatory precursor to invasive breast carcinoma, and represents 20 % of breast cancer diagnosis since mammogram screening has been implemented. The most important known risk factors for DCIS are: age, family history of breast cancer, number of childbirths, and age at first child-birth. The risk of recurrence of DCIS after treatment is mainly determinate by surgical margins (< 2 mm) after surgery and adjuvant treatments administered, such as radiotherapy and endocrine therapy that reduce the risk of recurrence. The prognosis of DCIS is excellent, although it is worse if the patient presents a recurrence in form of invasive ductal carcinoma. Information about DCIS's epidemiology has contributed and continues to help develop strategies to prevent, diagnose, and treat DCIS.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Breast. Epidemiology. Risk factors. Incidence. Natural history.

sideraban premalignas (como el carcinoma ductal *in situ* [CDIS], que comporta mayor riesgo de cáncer de mama en la mama ipsilateral). Los términos CDIS y CLIS hacían referencia al origen anatómico en los ductos o en los lobulillos, respectivamente. Pero este concepto ha quedado desfasado y en la actualidad el término CDIS (que va a ser el objeto de estudio a desarrollar en este número) hace referencia a la proliferación anormal de células epiteliales asociada a la presencia prominente de ductos verdaderos, dentro de la categoría de carcinoma *in situ*, que no presenta características citológicas de neoplasia lobulillar y tiene

un alto riesgo de recurrencia sin un tratamiento local adecuado. Por tanto, se trata de un diagnóstico de exclusión y representa un grupo heterogéneo de lesiones en términos de morfología y de genética (2).

HISTORIA NATURAL

Se piensa que el CDIS es un precursor no obligado del cáncer de mama invasivo y representa un estado avanzado de progresión que parte de la hiperplasia atípica (3), aunque muchos casos de hiperplasia ductal atípica no están destinados a convertirse en CDIS y muchos DCIS no progresarán a carcinoma invasivo (4-9). El tiempo medio de progresión a carcinoma infiltrante partiendo de CDIS es de 6 años para lesiones de crecimiento intermedio (más características de mujeres de edad avanzada) y de 3 años para lesiones de crecimiento rápido (propias de mujeres jóvenes) (10).

En realidad, el conocimiento que tenemos de la historia natural de la enfermedad en el caso del CDIS es muy limitado, entre otros factores debido a que hoy en día se detecta de manera muy precoz en forma de microcalcificaciones asintomáticas observadas en la mamografía de cribado y se extirpa quirúrgicamente poco después del diagnóstico. De esta manera, parte de la información que tenemos al respecto procede de estudios observacionales oportunistas basados en la revisión retrospectiva de largas series de biopsias del pasado catalogadas como benignas en las que los patólogos no fueron capaces de diagnosticar el CDIS que realmente tenían y, por tanto, no recibieron ningún tratamiento. Llegan a la conclusión de que se desarrolla un carcinoma invasivo entre el 14 y el 50 % de los casos y de 10 a 40 años después del CDIS

inicial en el mismo cuadrante de la mama. Sin embargo, predecir qué CDIS progresará a carcinoma invasivo y cuál no es poco menos que imposible (11-14). Lo que sí puede concluirse a partir de dichos estudios a pesar de sus limitaciones es que, aunque los CDIS, sean de bajo o de alto grado, tienen la habilidad de progresar a cáncer invasivo, esto sucede más frecuentemente y en un intervalo de tiempo más corto en el caso de los CDIS de alto grado (15). Además, el alto grado en el CDIS también implica mayor mortalidad por cáncer de mama en comparación con el grado intermedio o bajo (16).

El diagnóstico a una edad joven y la ausencia de empleo de hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas) son factores de riesgo para la progresión a cáncer invasivo (15) (Tabla I).

A modo aclaratorio, el objeto de este artículo es el carcinoma ductal *in situ* de mama puro, no el que acompaña a muchos infiltrantes. Y también hay que destacar que en hasta el 15-20 % de las biopsias con aguja gruesa (BAG) que inicialmente parecen *in situ* en la pieza quirúrgica definitiva se encuentra algún componente infiltrante (Fig. 1).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En la era del cribado con mamografía, el 20 % de los diagnósticos de cáncer de mama se corresponden con CDIS (17). Antes de la llegada de la mamografía como método de cribado de cáncer de mama, el CDIS comprendía el 1-2 % de la incidencia anual de cáncer de mama (18). De hecho, la forma típica en la que se diagnostica hoy en día el CDIS es mediante la detección de las microcalcificaciones en la mamografía de cribado

TABLA I.

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Factores neutros</i>	<i>Factores protectores</i>
Historia familiar de cáncer de mama	Tabaquismo	Primer recién nacido vivo con < 20 años
Edad avanzada al diagnóstico	Lactancia materna	Raloxifeno
Edad avanzada de la menopausia	Terapia hormonal de la menopausia	Anastrozol
Densidad mamaria elevada		Tamoxifeno
Patología mamaria benigna		
Hiperplasia ductal atípica		
Mutaciones en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>		
Obesidad en menopausia		
Anticonceptivos orales		
Alcohol (consumo elevado)		

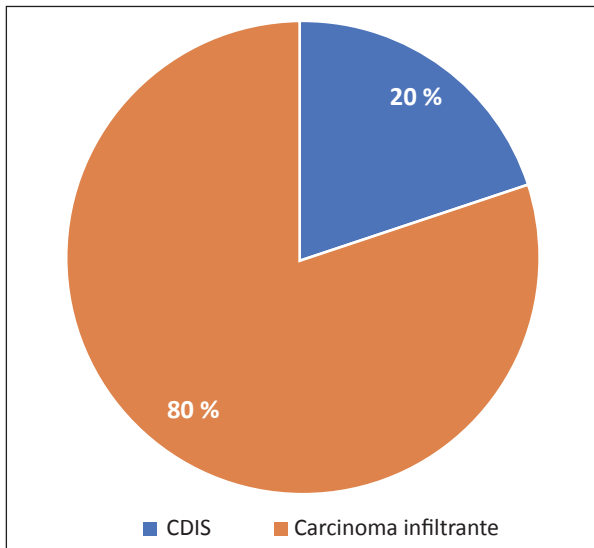


Fig. 1. Diagnóstico de cáncer de mama.

y en menor medida (9-19 %) mediante la clínica (telorragia, masa palpable, etc.) (19). En un análisis reciente, de los CDIS estudiados el 44 % eran visibles en mamografía y ecografía, el 46 % eran visibles exclusivamente por mamografía, el 8 % solo por ecografía y un 2 % no se detectaron ni con mamografía ni con ecografía, sin que el grado nuclear o la presencia de comedonecrosis tuvieran algún impacto en la visualización o no de las lesiones (20).

El aumento de la incidencia de CDIS en los últimos 20 años debido a la mamografía de cribado se ha producido en todas las edades y razas (21). No obstante, el incremento en la incidencia es mayor en las mujeres negras, que han pasado de 20,1 por cada 100 000 en 1994 a 37,38 por cada 100 000 en 2014 en comparación con las mujeres blancas, que pasaron de 22,87 por cada 100 000 en 1994 a 33,57 por cada 100 000 en 2014. El incremento más significativo se dio en el subgrupo de mujeres negras mayores de 50 años, que pasaron de una incidencia de CDIS de 52,96 por cada 100 000 en 1994 a 103,88 por cada 100 000 en 2014 (22).

En general, el mayor incremento en la incidencia de CDIS se ha dado a expensas de los subtipos no-comedo, que no están asociados a cáncer invasivo subsiguiente (23).

El CDIS es extremadamente infrecuente en mujeres menores de 30 años y sigue siendo poco común entre los 35 y los 39. Su incidencia aumenta con la edad (24).

Aproximadamente se diagnostican más de 60 000 casos de CDIS cada año en Estados Unidos, que es el país con la mayor incidencia de CDIS del mundo (25,26). Precisamente es en los países desarrollados donde se ha registrado a nivel global un incremento significativo en el diagnóstico de CDIS (también en Europa [27]) coincidiendo con la implementación de los programas de cribado con mamografía, en los que se encuentra

un pico cuando comienza el cribado a los 50 años y un descenso en el diagnóstico cuando finaliza el cribado, a los 70 años.

Se desconoce la verdadera prevalencia del CDIS, pero existe una revisión sistemática de 13 estudios de autopsias en la que se encuentra una prevalencia de CDIS no detectado del 8,9 % en mujeres adultas sin historia previa de enfermedad en la mama (28).

FACTORES DE RIESGO

Un análisis multivariante reciente (29) confirma que la edad, la historia familiar de cáncer de mama, el estatus posmenopáusico, la paridad y la edad con el primer recién nacido vivo son los principales factores de riesgo para CDIS. También se mencionan la ausencia de actividad física y el peso elevado como factores asociados, aunque ya se conocía dicha asociación con el cáncer invasivo.

NO MODIFICABLES

Historia familiar de cáncer de mama

Una historia familiar de cáncer de mama se asocia a mayor riesgo de CDIS, especialmente en aquellas mujeres con muchos parientes afectados en edades tempranas. Además, las pacientes con DCIS con una historia familiar de cáncer de mama tienen más riesgo de cáncer de mama invasivo contralateral y más riesgo de mortalidad si el diagnóstico se da en la juventud (30).

Edad avanzada al diagnóstico

Como ya se ha apuntado previamente, el CDIS es una enfermedad de mujeres mayores (29). El caso de DCIS diagnosticado a menor edad que puede encontrarse en la literatura médica se publicó hace unos años: se trata de una mujer de 23 años, nulípara, en la que en el seno de un tumor filodes benigno se encontró un carcinoma *in situ* de alto grado (31).

Sin embargo, es preciso recalcar que la asociación de cáncer con edad avanzada es más fuerte en el caso del cáncer invasivo (32).

Edad de la menarquia

No hay datos consistentes al respecto, pero parece que la edad de la menarquia no está asociada al riesgo de presentar CDIS (33).

Edad de la menopausia

La edad de la menopausia por encima de 55 años aumenta el riesgo de CDIS en casi un 40 % en comparación con una edad de la menopausia más temprana (34).

Densidad mamaria elevada

Está bien establecido que la densidad mamaria elevada en la mamografía se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama. En un estudio se observó que una densidad mamaria ≥ 50 % estaba estrechamente relacionada con CDIS y cáncer de mama invasivo en comparación con una densidad mamaria < 10 %. Esta asociación fue mayor en el caso del CDIS (odds ratio de 6,0) en comparación con el cáncer invasivo (odds ratio de 3,0) (35).

Por otra parte, una paciente con un CDIS puro y una densidad mamaria aumentada es más probable que sea premenopáusica, más joven en el momento del diagnóstico y que presente un alto grado histológico (36).

Patología mamaria benigna

Se probó que una historia personal de patología mamaria benigna demostrada por biopsia conllevaba un aumento de riesgo de CDIS (37). Sin embargo, parece que dicho incremento de riesgo es a expensas fundamentalmente de CDIS de bajo grado más que de alto grado (38).

Hiperplasia ductal atípica

La hiperplasia ductal atípica es un factor de riesgo reconocido de CDIS. Sin embargo, existen lesiones de mama con características de hiperplasia ductal atípica y de CDIS que pueden presentar variabilidad diagnóstica interobservador (39).

Por otra parte, se ha visto que la probabilidad de progresión a CDIS es mayor en el caso de la hiperplasia ductal atípica convencional (< 30 %) en comparación con la hiperplasia ductal atípica con características *borderline* con CDIS (> 45 %) (40).

Mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* aumentan el riesgo de CDIS en edades jóvenes. Especialmente el CDIS de alto grado es más frecuente en portadoras de la mutación de *BRCA1* que en las no portadoras de dicha mutación (41).

Otro de los genes cuya mutación también parece estar implicada en el aumento de riesgo de CDIS es el *PIK3CA* (42).

MODIFICABLES

Obesidad

La obesidad en la posmenopausia está fuertemente relacionada con el desarrollo de cáncer de mama (43). No obstante, se ha sugerido que el índice de masa corporal tiene mayor influencia en la progresión de la enfermedad (44).

Anticonceptivos orales

El empleo de anticonceptivos orales durante más de 10 años se ha asociado con un mayor riesgo de aparición de CDIS de tipo comedo. Sin embargo, se ha encontrado una asociación inversa entre la anticoncepción oral y el CDIS no comedo (33).

Tabaco

Con los datos disponibles en la actualidad no hay suficiente evidencia que asocie el tabaco con el desarrollo de CDIS. Ni siquiera puede demostrarse ninguna asociación tras ajustar por intensidad de tabaquismo, duración o número de paquetes al año (45).

Es más, tampoco se ha demostrado ningún efecto del tabaco sobre el desarrollo de lesiones proliferativas epiteliales de la mama en mujeres posmenopáusicas (46), y teniendo en cuenta que estas también podrían ser precursoras del CDIS, esto corrobora lo afirmado en el párrafo anterior.

Alcohol

El consumo de dos o más bebidas alcohólicas por día es un factor de riesgo de cáncer de mama invasivo bien conocido. Sin embargo, la relación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de CDIS no se demuestra y solo se encuentra con un alto consumo (47).

Edad en el momento del primer recién nacido vivo

Una edad por encima de 30 años en el momento del primer recién nacido vivo aumenta el riesgo de aparición de CDIS en comparación con aquellas que tienen el primer parto de un recién nacido vivo por debajo de los 20 años (48).

Duración de la lactancia

Existen datos contradictorios entre la relación entre la duración de la lactancia y el riesgo de CDIS. Sin embargo, todo apunta a que probablemente no exista asociación entre ambos (33).

Terapia hormonal de la menopausia

Hoy en día no se considera la terapia hormonal de la menopausia como un factor de riesgo de CDIS (29), a pesar de trabajos antiguos que sí encontraban dicha asociación (49) o no resultaban concluyentes (50).

FACTORES PROTECTORES

RALOXIFENO, ANASTROZOL Y TAMOXIFENO

Aunque el raloxifeno está asociado a un descenso en el riesgo de cáncer de mama invasivo, no ha demostrado un efecto protector frente al CDIS (24).

El tamoxifeno reduce el riesgo de CDIS en mujeres en edad reproductiva (24).

En las pacientes posmenopáusicas diagnosticadas y tratadas por CDIS, los inhibidores de la aromatasas también pueden tener un papel para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo ipsilateral o contralateral.

RIESGO DE RECURRENCIA

El riesgo de recurrencia tras el tratamiento de un CDIS es mayor en pacientes de raza afroamericana, en tumores de gran tamaño y con márgenes quirúrgicos < 2 mm (51). La radioterapia adyuvante y la hormonoterapia contribuyen a reducir el riesgo de recurrencia.

Otros factores de riesgo de recurrencia y de progresión a carcinoma invasivo son el alto grado histológico y el tipo comedo (52). Por el contrario, de las lesiones pequeñas, no-comedo y de bajo grado, solo entre el 25 y el 50 % evolucionarían a carcinoma invasivo si se dejaban sin tratar durante décadas (53).

PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

El pronóstico a largo plazo es excelente, con una mortalidad esperada acumulada por cáncer de mama a 10 años del tratamiento de un CDIS del 2,3 % en mujeres menores de 50 años y del 1,4 % en mujeres mayores de 50 años (54). A 20 años la mortalidad específica por cáncer de mama es del 3,8 % (55). Sin embargo, aquellas mujeres que desarrollan un carcinoma de mama invasivo ipsilateral tras el diagnóstico inicial de CDIS presentan una supervivencia global y específica de cáncer de mama reducida, con una probabilidad 18 veces mayor de morir a causa del cáncer de mama en comparación con las que no desarrollan una recurrencia invasiva ipsilateral (56).

También merece la pena destacar en este apartado un estudio de cohortes publicado recientemente (57) en el que se incluyen pacientes diagnosticadas de CDIS

entre 1995 y 2014 (144 524 pacientes) tratadas con cirugía, y aproximadamente la mitad también con radioterapia. Se buscaba comparar la mortalidad por cáncer de mama en estas pacientes con la mortalidad por cáncer de mama en la población general. Se encontró que el riesgo de mortalidad por cáncer de mama tras 20 años del diagnóstico de un CDIS era aproximadamente 3 veces mayor que el riesgo en una mujer de la misma edad que no había recibido dicho diagnóstico (1540 muertes en el grupo de las pacientes con CDIS en comparación con 458 muertes en el grupo control). Asimismo, la mortalidad por cáncer de mama fue 12 veces mayor en las pacientes con diagnóstico de CDIS antes de los 40 años y 7 veces mayor en las mujeres negras con diagnóstico de CDIS en comparación con la población general. Todo ello sugiere que el tratamiento actual, orientado a prevenir la recurrencia invasiva, es insuficiente para eliminar todas las muertes por cáncer de mama tras el diagnóstico de CDIS. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones, como que el tratamiento no se asignó de manera aleatoria y, por tanto, puede hablarse de asociaciones, pero no de inferencias causales al tratarse de datos observacionales. Además, no está recogido el empleo de tamoxifeno o de otras hormonoterapias.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
 Marcos Nicolás Meléndez
 Unidad de Patología Mamaria
 Hospital Universitario La Paz
 Paseo de la Castellana, 261
 28046 Madrid
 e-mail: karlmarxengels1@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Dean L, Geschickter CF. Comedo carcinoma of the breast. Arch Surg 1938;36:225-32.
2. Pang JM, Gorringer KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ update on risk assessment and management. Histopathology 2016;68:96-109.
3. Pradier C, Cornuau M, Norcia J, Mesbah H, Poree P, Body G, et al. Differences in breast carcinoma in situ between menopausal and premenopausal women. Anticancer Res 2011;31:1783-8.
4. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M. Addressing overtreatment of screen detected DCIS: the LORIS trial. Eur J Cancer 2015;51:2296-303.
5. Ernster V, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:151-6.
6. Wellings S, Jensen H. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. J Natl Cancer Inst 1973;50:1111-8.
7. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-51.

8. Tavassoli F. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11:140-54.
9. McCaffery K, Nickel B, Moynihan R, Hersch J, Teixeira-Pinto A, Irwig L, et al. How different terminology for ductal carcinoma in situ impacts women's concern and treatment preferences: a randomised comparison within a national community survey. *BMJ* 2015;5(11):e008094. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008094
10. Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Yeh E, D'Alessandro H, Moore R, et al. A simple model of breast carcinoma growth may provide explanations for observations of apparently complex phenomena. *Cancer* 2003;97(12):2951-9.
11. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1581-6.
12. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' health study. *Cancer* 2005;103(9):1778-84.
13. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49(4):751-8.
14. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow up. *Cancer* 2005;103(12):2481-4.
15. Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, Dodwell DJ, Evans A, Kearins O, et al. Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:429-35.
16. Van Maaren MC, Lagendijk M, Tilanus-Linthorst MMA, de Munck L, Pijnappel RM, Schmidt MK, et al. Breast cancer-related deaths according to grade in ductal carcinoma in situ: a Dutch population-based study on patients diagnosed between 1999 and 2012. *Eur J Cancer* 2018;101:134-42.
17. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):439-48.
18. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Non-invasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
19. Barnes NL, Dimopoulos N, Williams KE, Howe M, Bundred NJ. The frequency of presentation and clinicopathological characteristics of symptomatic versus screen detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:249-54.
20. Scoggins ME, Fox PS, Kuerer HM, Rauch GM, Benveniste AP, Park YM, et al. Correlation between sonographic findings and clinicopathologic and biologic features of pure ductal carcinoma in situ in 691 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(4):878e888.
21. Ozanne EM, Shieh Y, Barnes J, Bouzan C, Hwang ES, Esserman LJ. Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Canc Res Treat* 2011;129(1):165e173.
22. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
23. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *Review J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):139-41.
24. Virnig BA, Wang S-Y, Shamilyan T, Kane RL, Tuttle TM. Ductal Carcinoma in Situ: Risk Factors and Impact of Screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):113-6.
25. Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, Lehman C, Collins L, Polyak K, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(4):pky063.
26. Feinberg J, Wetstone R, Greenstein D, Borgen P. Is DCIS Over-rated? *Cancer Treat Res* 2018;173:53-72.
27. Badve SS, Polar YG. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* 2019;51(6):563-9.
28. Thomas ET, del Mar C, Glasziou P, Wright G, Barratt A, Bell KJL. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:808.
29. Peila R, Arthur R, Rohan TE. Risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer Epidemiol* 2020;64:101648.
30. Sackey H, Hui M, Czene K, Verkooijen H, Frisell EGJ, Hartman M. The impact of in situ breast cancer and family history on risk of subsequent breast cancer events and mortality - a population-based study from Sweden. *Breast Cancer Res* 2016;18:105.
31. Chopra S, Muralikrishnan V, Brotto M. Youngest case of ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumour: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;24:67-9.
32. Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, Sickles EA, Ernster V. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Comparative Study J Natl Cancer Inst* 1997;89(1):76-82.
33. Phillips LS, Millikan RC, Schroeder JC, Barnholtz-Sloan JS, Levine BJ. Reproductive and hormonal risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5):1507-14.
34. Kabat GC, Kim MY, Woods NF, Habel LA, Messina CR, Wactawski-Wende J, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2011;22(10):1415-24.
35. Kerlikowske K, Phipps AI. Breast Density Influences Tumor Subtypes and Tumor Aggressiveness. *JNCI* 2011;103(15):1143-5.
36. Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E, Kurz E, Guth A, Lee J, et al. Breast Density in a Contemporary Cohort of Women with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *Ann Surg Oncol* 2019;26(11):3472-7.
37. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:697-703.
38. Puvanesarajah S, Gapstur SM, Gansler T, Sherman ME, Patel AV, Gaudet MM. Epidemiologic risk factors for in situ and invasive ductal breast cancer among regularly screened postmenopausal women by grade in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control* 2020;31(1)95-103.
39. Tozbikian G, Brogi E, Vallejo CE, Giri D, Murray M, Catalano J, et al. Atypical Ductal Hyperplasia Bordering on Ductal Carcinoma In Situ: Interobserver Variability and Outcomes in 105 Cases. *Int J Surg Pathol* 2017;25(2):100-7.
40. Pawloski KR, Christian N, Knezevic A, Wen HY, Van Zee KJ, Morrow M, et al. Atypical ductal hyperplasia bordering on DCIS on core biopsy is associated with higher risk of upgrade than conventional atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 184(3):873-80.
41. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, Crawford BB, Esserman LJ, Ziegler JL. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2007;25(26):642-7.
42. Agahozo MC, Sieuwerts AM, Doebar SC, Verhoef EIV, Beaufort CM, Ruigrok-Ritstier K, et al. PIK3CA mutations in ductal carcinoma in situ and adjacent invasive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(5):471-82.
43. Amadou A, Hainaut P, Romieu I. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *J Oncol* 2013;2013:906495.
44. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer. *Int J Cancer* 2012;131:930-7.
45. Williams LA, Casbas-Hernández P, Nichols HB, Tse CK, Allott EH, Carey LA, et al. Risk factors for Luminal A ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *PLoS One* 2019;14(1):e0211488.

46. Cui Y, Page DL, Chlebowski RT, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, et al. Cigarette smoking and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2007;18(4):431-8.
47. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(23):1811-7.
48. Lambe M, Hsieh CC, Tsaih SW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first birth and the risk of carcinoma in situ of the breast. *Int J Cancer* 1998;77(3):3302.
49. Longnecker MP, Bernstein L, Paganini-Hill A, Enger SM, Ross RK. Risk factors for in situ breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:961-5.
50. Calvocoressi L, Stowe MH, Carter D, Claus EB. Postmenopausal hormone therapy and ductal carcinoma in situ: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol* 2012;36(2):161-8.
51. Collins LC, Achacoso N, Haque R, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Quesenberry Jr CP, et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):453-60.
52. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102-8.
53. Betsill WL Jr, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GFI. Intraductal carcinoma: long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978;239:1863-7.
54. Elshof LE, Schmidt MK, Rutgers EJT, van Leeuwen FE, Wesseling J, Schaapveld M. Cause-specific mortality in a population-based cohort of 9799 women treated for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg* 2018;267(5):952e958.
55. Sopik V, Sun P, Narod SA. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:787-95.
56. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-96.
57. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma in Situ with Death from Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2017124. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17124

Anatomía patológica del carcinoma ductal *in situ* de mama

MARÍA REYES BERGILLOS GIMÉNEZ, ALEJANDRO PASCUAL MARTÍN

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama es una proliferación neoplásica de células epiteliales dentro de la estructura ductal de la mama. Actualmente se conoce poco sobre la progresión del CDIS a carcinoma invasivo debido a la heterogeneidad molecular de estas lesiones. En este artículo nos enfocaremos en el estudio macroscópico y en el procesamiento de las muestras que se remiten al servicio de anatomía patológica, así como en el posterior análisis microscópico y en la redacción del informe según los protocolos del Colegio Americano de Patólogos (CAP protocols).

A nivel histológico no existe una clasificación universal aceptada para el CDIS. La más utilizada lo estratifica basándose en el grado nuclear y en la presencia de necrosis. El grado nuclear es el principal factor histopatológico de recurrencia local. La extensión del CDIS y los márgenes quirúrgicos deberán evaluarse e indicarse en el informe final, ya que de esto puede depender el tipo de tratamiento.

Existen varias líneas de investigación abiertas sin resultados concluyentes por el momento relacionadas con las características del estroma, los linfocitos infiltrantes del estroma de tumores o la angiogénesis periductal, entre otras.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. CDIS. Grado nuclear. Necrosis. Márgenes quirúrgicos.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una proliferación neoplásica de células epiteliales ductales de la mama confinada dentro del sistema ductal sin evidencia de invasión a través de la membrana basal hacia

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast is a neoplastic proliferation of epithelial cells within the ductal structure of the breast. Little is currently known about the progression of DCIS to invasive carcinoma, due to the molecular heterogeneity of these lesions. In this chapter we will focus on the macroscopic study and processing of the samples that are sent to the Pathological Anatomy service and the subsequent microscopic analysis and writing of the report according to the protocols of the American College of Pathologists (CAP protocols).

At the histological level, there is no universally accepted classification for DCIS. The most used classifies it based on the nuclear grade and the presence of necrosis, nuclear grade being the main histopathological factor of local recurrence. The extension of the DCIS and the surgical margins should be evaluated and indicated in the final report, since the type of treatment may depend on this.

There are several open lines of research without conclusive results at the moment, related to the characteristics of the stroma, the infiltrating lymphocytes of the tumor stroma, periductal angiogenesis, among others.

KEYWORDS: *Ductal carcinoma in situ. DCIS. Nuclear grade. Necrosis. Surgical margins.*

el estroma circundante. La capa de células mioepiteliales que rodea los espacios de los conductos que contienen CDIS está intacta, pero puede atenuarse especialmente en CDIS de alto grado. Es una lesión precursora pero no obligada del cáncer de mama invasivo (1,2).

Actualmente, se sabe poco sobre la progresión del CDIS a carcinoma ductal invasivo (CDI) o sobre la etiología molecular detrás de cada lesión o grado de CDIS. Las lesiones pueden ser heterogéneas en morfología, genética, biología celular y comportamiento clínico, lo que plantea desafíos para la comprensión de los mecanismos moleculares por los que aproximadamente la mitad de todas las lesiones de CDIS progresan a estado invasivo (3).

TERMINOLOGÍA

Los términos más utilizados y aceptados por la literatura son “carcinoma ductal *in situ* (CDIS)” o “carcinoma intraductal de mama”. El término “neoplasia intraepitelial ductal”, nunca ampliamente adoptado, se eliminó de la clasificación de neoplasias mamarias en la cuarta edición del libro de clasificación de tumores de mama de la OMS (4).

Otro concepto es el de “neoplasia intraepitelial mamaria”, utilizado para incluir tanto la neoplasia intraepitelial ductal como la lobulillar, pero nunca se adoptó esta terminología y, por tanto, su utilización tampoco se recomienda (5).

El término “CDIS extenso” o “con componente intraductal extenso” solo debe usarse para describir el CDIS asociado con un carcinoma invasivo, en el que el componente del CDIS constituye > 25 % del área total del carcinoma invasivo y el CDIS se extiende más allá del carcinoma invasivo hacia el tejido mamario circundante (6).

El concepto “CDIS multicéntrico”, que no tiene una definición uniforme, generalmente se refiere a CDIS que involucra a múltiples cuadrantes mamarios y a diferentes regiones distintas de la misma mama (6).

MÉTODOS DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El CDIS se presenta con mayor frecuencia sin una masa claramente palpable. El 90 % de todos los casos se detectan a partir de mamografías de detección (7). Si el paciente fue remitido con una lesión sospechosa en la mamografía de detección, es importante además realizar una mamografía de diagnóstico para caracterizar la enfermedad ipsilateral y descartar una enfermedad bilateral.

La mamografía de detección consta de dos vistas de la mama y es sensible pero no específica para la malignidad. En las mamografías, las calcificaciones asociadas con malignidad tienden a ser de pequeño tamaño (de 0,1 a 1 mm de diámetro) y suelen estar agrupadas. Las microcalcificaciones que aparecen en patrones de ramificación lineal o tipos segmentarios de calcificaciones pleomórficas son altamente sospechosas de CDIS (6). Una vez que se identifican calcificaciones sospechosas

en la mamografía de detección, es importante proceder con la mamografía de diagnóstico, incluidos cortes adicionales e información importante para la planificación quirúrgica.

La biopsia guiada por imágenes realizada en el área sospechosa proporcionará un diagnóstico histológico. La biopsia asistida por vacío (BAV) permitirá obtener más muestras de tejido en comparación con la biopsia por aguja gruesa (BAG). Esto le permitirá al patólogo determinar si el cáncer de mama es invasivo o no invasivo (CDIS). Cabe destacar que existen limitaciones cuando una biopsia revela CDIS, ya que existe una probabilidad de hasta un 30 % de encontrar un componente invasivo en la muestra quirúrgica final por escisión, mientras que en el caso de BAV es de un 18,8 % (8).

La biopsia de tejido también debe evaluarse para determinar el estado de los receptores hormonales, en particular el estado del receptor de estrógeno (RE) o del receptor de progesterona (PR), ya que existen modalidades específicas de tratamiento que pueden administrarse para reducir aún más el riesgo en pacientes con positividad para estos receptores.

Con un diagnóstico positivo de CDIS la paciente deberá someterse a una cirugía de conservación de la mama o una mastectomía total. La determinación de qué cirugía se llevará a cabo se realiza con base en los hallazgos de la historia y del examen físico realizado durante la evaluación inicial; además, debe tenerse en cuenta la estética y el tamaño de la lesión. La enfermedad multifocal y multicéntrica y el gran tamaño de la lesión pueden hacer que la cirugía de conservación mamaria sea una opción menos cosmética que la mastectomía. Debe determinarse si la paciente es apta para la conservación de la mama evaluando si tiene una contraindicación para la radioterapia posquirúrgica, como embarazo o radioterapia previa. También debe obtenerse información sobre las preferencias del paciente y sobre su capacidad de seguimiento para tratamientos posteriores con radioterapia.

Además, en la evaluación debe determinarse si el paciente necesita una derivación para un asesoramiento genético. Esto estará determinado por un historial personal y familiar cuidadoso que descubre tasas de cáncer de mama y de otro tipo más altas de lo esperado, particularmente a edades jóvenes. Estas pacientes pueden decidir renunciar a la terapia de conservación mamaria para la mastectomía si descubren que tienen una predisposición genética a desarrollar cáncer de mama (9).

EVALUACIÓN MACROSCÓPICA Y TALLADO

Tras la cirugía escisional de la lesión, ya sea cirugía conservadora de la mama o mastectomía total, la pieza se remitirá al servicio de anatomía patológica, donde se evaluarán la pieza, la lesión y la distancia a los márgenes quirúrgicos.

En las piezas de cirugía de conservación de la mama deberá ofrecerse información sobre la medición de la pieza en tres dimensiones y si se identifica zona de piel o el complejo areola-pezones. Se teñirán los márgenes quirúrgicos con diferentes colores, según la orientación remitida por el cirujano. Posteriormente se realizarán cortes seriados y protocolizados para identificar la lesión, medirla e identificar la distancia a los márgenes quirúrgicos. Los márgenes a evaluar dependen del tipo de pieza remitida, de si esta contiene piel, de si contamos con márgenes craneal, caudal, lateral, medial, profundo y superficial; este último si la pieza remitida no consta de piel o complejo areola-pezones.

La valoración de los márgenes quirúrgicos respecto a la lesión puede realizarse durante la operación para que el cirujano amplíe márgenes si alguno de ellos está en contacto, y en un segundo tiempo, tras la fijación en formol, se incluirá material para realizar bloques en parafina. En algunos casos la pieza se remitirá directamente para su fijación en formol sin realizar la valoración durante la intervención (Fig. 1).



Fig. 1. Pieza de tumorectomía con cada margen quirúrgico tinto de un color y seccionada secuencialmente.

Si la pieza remitida es una mastectomía, se realizará la medición de la pieza, se indica si consta de fragmento cutáneo, y si este incluye el complejo areola-pezones, se pesa la mama y se realiza la tinción del margen profundo. Tras la orientación de la pieza según el cirujano, se realizarán cortes seriados para identificar la lesión, se indicará la localización dentro de la mama, se realizará una medición en tres dimensiones y la distancia a los márgenes quirúrgicos.

En el caso de lesiones mal definidas o no visibles macroscópicamente, se marcará la zona lesional con un coil metálico o un arpón guiado por imagen. En estos casos, en la evaluación macroscópica no podrá darse una medida del tumor ni distancia a los márgenes, por lo que será fundamental identificar el coil o la zona marcada con arpón y muestrear la zona en el tallado (9,10).

TIPO DE MUESTRA

Como anteriormente se ha comentado, el diagnóstico de CDIS requiere una biopsia de tejido, por lo que generalmente será la primera muestra que llegará al servicio de anatomía patológica realizada mediante aguja gruesa o asistida por vacío. Tras el diagnóstico de CDIS y la planificación del tipo de cirugía escisional, se remitirá la pieza de resección quirúrgica, se evaluará macroscópicamente, como se ha comentado anteriormente, y se realizará una selección de material para procesamiento y posterior análisis microscópico.

Para realizar el informe anatomopatológico tras la valoración macro- y microscópica de las muestras con CDIS, contamos con los protocolos realizados por el Colegio Americano de patólogos (CAP protocols), ampliamente utilizados, que aportan una información detallada, ordenada y precisa y que utilizaremos como base en este capítulo.

Se dispone de dos protocolos CAP para el CDIS en función de si nos enfrentemos a una biopsia de mama o a una pieza de resección quirúrgica. Ambos protocolos comparten varios apartados, sin embargo, en la muestra de biopsia, como la información que aporta es más limitada, veremos que carece de apartados que sí indicaremos en el correspondiente a la pieza de resección.

PROTOCOLO PARA EL EXAMEN DE BIOPSIA CON CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En la mayoría de los casos el primer diagnóstico de CDIS de mama se hace sobre una biopsia. En el protocolo, se indica en primer lugar que se utilizará para muestras recogidas con biopsia con aguja gruesa y asistida por vacío. A continuación, se desarrollarán los diferentes apartados del protocolo, que deberán indicarse en el informe de anatomía patológica:

- En relación a la muestra, se indicará el procedimiento que se ha realizado para su obtención y la lateralidad de la mama biopsiada.
- Respecto al tumor se describirá la localización dentro de la mama (cuadrante superior interno, superior externo, inferior interno, inferior externo, central, pezón o posición horaria) y el tipo histológico (en este caso trataríamos casos de CDIS, pTis en la clasificación TNM), excluyendo de la clasificación el carcinoma invasivo o microinvasivo, que viene definido como infiltración del estroma ≤ 1 mm, y tampoco estaría incluido el carcinoma lobulillar (11).
- El patrón arquitectural, que no presenta relevancia clínica, por lo que este apartado aparece como un punto opcional y no obligatorio de incluir en el informe, excepto si nos encontramos ante el patrón tipo comedón, del que sí se informará, ya que es

el único patrón que tiene relevancia clínica (12). Existen seis patrones arquitecturales (13,14):

1. El patrón cribiforme, caracterizado por luces extracelulares rígidas y redondas en forma de “sacabocados” y las células con una distribución uniforme y polarizada con el eje largo de la célula perpendicular a la luz central.
 2. El patrón micropapilar, que se relaciona con volúmenes de enfermedad extensa, presenta papilas que carecen de ejes fibrovasculares y se proyectan hacia la luz del conducto. Estas papilas tienen a menudo células en forma de maza que componen las micropapilas y que tienen una apariencia uniforme. Sus puntas pueden fusionarse y formar puentes.
 3. El patrón papilar que forma papilas con ejes fibrovasculares prominentes que se proyectan hacia la luz del conducto y carecen de una capa de células mioepiteliales.
 4. El patrón sólido, en el que la luz de los conductos está llena de láminas de células cohesivas.
 5. El patrón plano o “pegado”. Suele darse generalmente en CDIS de alto grado. Se identifican una o dos capas de células malignas dentro del conducto.
 6. Por último, patrón tipo comedón, el único de los patrones que tiene relevancia clínica, por lo que sí se recomienda especificarlo en el informe anatomopatológico, en el que se observa una necrosis expansiva central que contiene restos celulares, generalmente asociada con CDIS de alto grado y frecuentemente asociada con microcalcificaciones gruesas en las pruebas de imagen.
- El siguiente punto a describir es el grado nuclear (hay que aclarar que no es lo mismo que grado histológico). Actualmente no existe un sistema de clasificación universalmente aceptado para el CDIS. El más respaldado estratifica el CDIS por el grado nuclear y la presencia de necrosis. El grado nuclear se ha convertido en un indicador biológico fiable, superando a la arquitectura, y ha surgido como factor histopatológico para identificar agresividad. En un análisis de pacientes con CDIS tratadas quirúrgicamente más radioterapia, el grado nuclear fue el único factor significativo en un análisis multivariable que predijo recidivas locales. El grado nuclear del CDIS está determinado por seis características morfológicas: el pleomorfismo, el tamaño nuclear, las características de la cromatina, la presencia de nucléolo, mitosis y la orientación respecto a los espacios luminales. Tras la valoración de estas seis características se clasifica el CDIS en bajo grado (grado I), grado intermedio (grado II) y alto grado (grado III) (15,16).
- El CDIS de bajo grado (grado I) se caracteriza por

núcleos redondeados, monótonos, con contornos suaves y tamaño pequeño, generalmente el de una célula epitelial ductal normal o 1,5-2 veces el diámetro de un glóbulo rojo normal. La cromatina es fina y difusa y el nucléolo está ausente o es casi indistinguible. Las mitosis son muy raras e infrecuentes y la necrosis suele estar ausente, aunque su presencia no descarta el diagnóstico. Por último, las células epiteliales se disponen orientadas hacia los espacios luminales (9,14).

- En el CDIS de alto grado (grado III) los núcleos son grandes, aproximadamente un 2,5 el tamaño de una célula epitelial normal, y presentan marcado pleomorfismo. La cromatina es vesicular, con distribución irregular, nucléolos prominentes y mitosis frecuentes. La necrosis de tipo comedón es frecuente pero no necesaria para el diagnóstico (9,14).
 - El CDIS de grado intermedio (grado II) es el que presenta características intermedias entre el bajo y el alto grado (9,14) (Figs. 2 y 3).
- Según el protocolo del CDIS del Colegio de Pa-

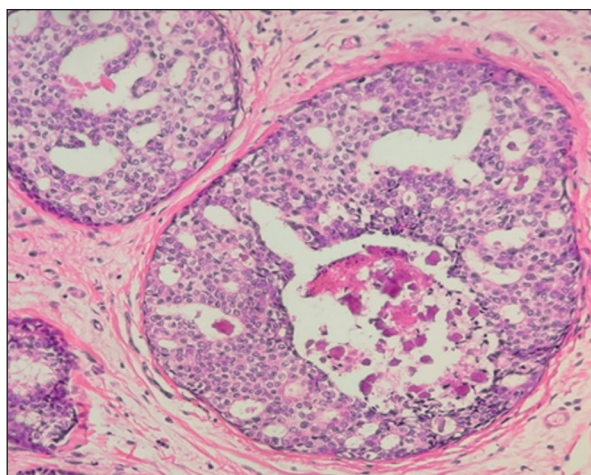


Fig. 2. CDIS grado nuclear 2 con necrosis.

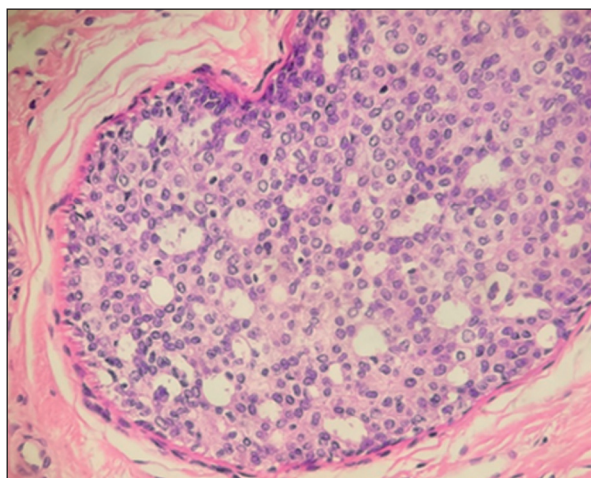


Fig. 3. CDIS grado nuclear 2 sin necrosis.

tólogos Estadounidenses se recomienda informar la necrosis como presente o no presente y, si está presente, debe diferenciarse como focal o comedón (14,15).

- La necrosis central (comedón) se define por la ocupación central del espacio ductal por más de un 50 % de necrosis (Fig. 4). Pueden observarse células fantasma y cariorrhexis. Aunque la necrosis central generalmente se asocia con un alto grado, también puede ocurrir con CDIS de grado nuclear bajo o intermedio. Existe una importante correlación con el hallazgo de calcificaciones mamográficas y la presencia de necrosis, ya que la mayoría de las áreas de necrosis se calcifican. Estas calcificaciones suelen presentarse en la mamografía con un patrón lineal o ramificado.
- La llamada necrosis focal o punteada se caracteriza por pequeños focos de necrosis que se identifican con dificultad a pequeño aumento y necrosis unicelular.

Es importante distinguir la necrosis del material secretor, que también puede estar asociado con calcificaciones. Sin embargo, este último no incluye desechos nucleares.

- Las microcalcificaciones encontradas en el examen microscópico en la biopsia deben aparecer en el informe anatomopatológico, indicando la relación con el CDIS. Casi siempre se encontrarán en la zona del CDIS o muy cercanas, por lo que a nivel de tallado el patólogo deberá quedar satisfecho de haber muestreado correctamente la zona responsable de las calcificaciones (17).

Las microcalcificaciones finas y granulosas se encuentran asociadas a la forma que no son de tipo comedón, mientras que las calcificaciones lineales

y ramificadas actúan a modo de molde del espacio intraductal de manera extensa y se presentan más en la forma comedoniana (18).

PROTOCOLO PARA EXAMEN DE PIEZA DE RESECCIÓN CON CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El protocolo para piezas de resección del Colegio Americano de Patólogos incluye resecciones menores que una mastectomía y mastectomía. Se utilizará, al igual que en biopsias, para CDIS no asociados a carcinoma invasivo de mama. Se utiliza, además, para carcinoma papilar encapsulado sin carcinoma invasivo, carcinoma papilar sólido sin carcinoma invasivo.

Los puntos descritos anteriormente para el protocolo de biopsia de CDIS son compartidos con el protocolo de pieza resección, al que se le añade la valoración del tamaño o de la extensión del CDIS y la valoración de los márgenes, además del estudio de los ganglios linfáticos y de la metástasis a distancia si procede.

TAMAÑO O EXTENSIÓN DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El tamaño y la extensión tumoral no se requieren para la clasificación pT, aunque sí se trata de un factor importante en el manejo del paciente, ya que la extensión se correlaciona con la probabilidad de enfermedad residual después de la rescisión de márgenes cercanos o positivos (17,19). Pierde importancia para predecir la recurrencia local cuando se obtienen márgenes quirúrgicos amplios (20).

La extensión es una estimación del volumen de tejido mamario que involucra al CDIS para llevar a cabo una medida lo más exacta y reproducible posible. Se realizará una seriación protocolizada y una secuenciada del tejido con el tamaño medido por secciones seriadas y no del diámetro mayor de una sola sección de la lesión.

Algunos de los escenarios más complicados a la hora de valorar la extensión son las lesiones tridimensionales complejas de CDIS, que pueden parecer multifocales cuando se ven en dos dimensiones en un porta. Realmente son varias secciones de un mismo ducto.

Ante un CDIS multifocal, definido como dos focos de CDIS separados por 5 mm de tejido sano, el riesgo de desarrollar recurrencias es del 33,6 % comparado con el 15,5 % que no lo tienen. Este riesgo incrementado se debe a una mayor carga tumoral residual y a un aumento de la heterogeneidad molecular en los distintos focos.

La extensión media del CDIS se sitúa entre 14 y 27 mm, pero puede variar desde 1 mm a una extensa afectación a los 4 cuadrantes de la mama. Aunque a menudo no es posible una medición precisa, una estimación de la extensión del CDIS es clínicamente importante (19,21,22).

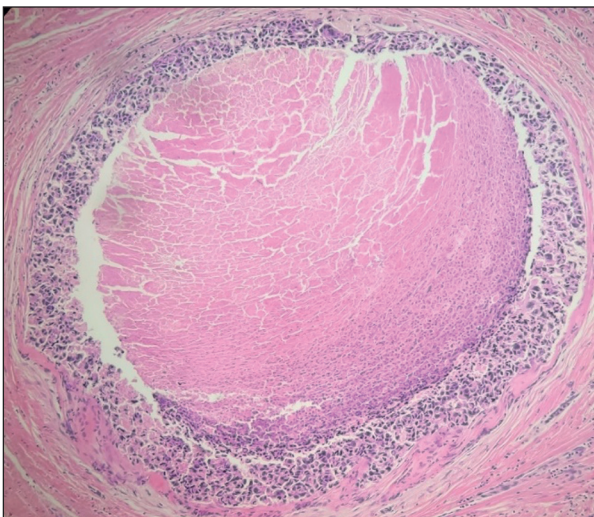


Fig. 4. CDIS tipo comedón, más del 50 % del ducto ocupado por necrosis central, grado nuclear 3.

En CDIS menores de 20 mm, la conservación de la mama con amplios márgenes negativos puede lograrse en la mayoría de las mujeres y se recomienda el examen microscópico de la lesión al completo si es posible. Cuando el tamaño oscila entre 20 y 40 mm, los márgenes negativos amplios pueden ser difíciles de lograr en algunas mujeres con cirugía conservadora de mama y en tamaños que excedan los 40 mm. La conservación de la mama con márgenes amplios negativos puede resultar imposible en algunos casos (22).

Se recomienda el examen microscópico de toda el área afectada por CDIS en busca de algún posible foco de carcinoma invasivo. Sin embargo, esto puede ser poco práctico en algunos casos de gran extensión, por lo que se realizará un examen microscópico a través de un muestreo selectivo en piezas de grandes escisiones o mastectomías para incluir áreas que probablemente contengan CDIS (microcalcificaciones radiológicas o anomalías del tejido macroscópicamente). Hay una posibilidad de despreciar áreas de invasión si el área involucrada por CDIS no quedara examinada al completo. En este caso, el muestreo de ganglios linfáticos puede ser útil.

Podemos encontrar varios métodos para la estimación de la extensión del CDIS:

- Medición a partir de un solo porta del área involucrada por CDIS si está presente en un solo bloque. Si hay varios focos separados, debe informarse de la distancia mayor entre los focos. Este método subestimaría la extensión del CDIS cuando se trate de múltiples bloques, por lo que no se recomendará en estos casos (23).
- Muestreo secuencial en serie: toda la muestra se sería en bloques de tal manera que la extensión del CDIS se calculará usando un esquema de la ubicación de los bloques con el tumor y el grosor de cada sección que se introducen en un bloque. Es el método recomendado para todas las escisiones que probablemente albergan CDIS o con CDIS previamente diagnosticado (22,23).
- Muestreo no secuencial: en CDIS mayores de 40 mm se correlaciona la extensión multiplicando el número de bloques involucrados por CDIS por el ancho aproximado de una sección de tejido, lo que da una estimación de la extensión (22,23).

En dos estudios, la multiplicación por 3 mm (como referencia del grosor de cada bloque) subestimó la extensión del CDIS y multiplicar por 5 mm puede sobrestimar la extensión. Por lo tanto, se recomienda multiplicar por 4 mm a menos que haya información adicional de que un número diferente daría un resultado más preciso (22,23).

Estos dos últimos métodos pueden aplicarse a cualquier espécimen y darán una mejor estimación de la extensión que medir la extensión en un solo portaobjetos cuando varios bloques contienen CDIS.

Si el CDIS involucra o está cerca de 2 márgenes opuestos, la distancia entre los márgenes puede utilizarse como la extensión del CDIS dentro de la muestra (14).

En lesiones macroscópicas, en algunos casos de CDIS de alto grado, puede haber una lesión macroscópica que puede ser medida, sin embargo, es necesaria la confirmación del tamaño medido macroscópicamente con la evaluación microscópica.

La estimación mayor, obtenida usando cualquiera de estos métodos, es la que debemos utilizar para informar del tamaño estimado (extensión) del CDIS en el informe anatomopatológico (14).

VALORACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Siempre que sea posible, la muestra debe orientarse para identificar cada uno de los márgenes de forma precisa. Generalmente desde el quirófano el cirujano marcará los márgenes mediante suturas o clips colocados en la superficie de la muestra o por otros medios de comunicación entre el cirujano y el patólogo y debe documentarse en el informe de patología.

A nivel microscópico los márgenes podrán identificarse de diferentes maneras, como el uso de tintas de varios colores o incluyendo cada margen en casetes específicos. Si la manera que se elige de marcar los márgenes es con tintas, hay que recalcar que deben aplicarse en la superficie de la muestra teniendo cuidado de evitar la penetración en el espécimen.

Si los márgenes se muestrean con secciones perpendiculares, el patólogo debe informar de la distancia desde el CDIS al margen más cercano cuando sea posible. Debido al patrón de crecimiento del CDIS en el sistema ductal, un margen negativo pero cercano no asegura la ausencia de CDIS en el tejido adyacente (24) (Fig. 5).

Para considerar un margen positivo se requiere tinta en contacto con el CDIS. Si la muestra está orientada debe informarse también de los sitios específicos de afectación.

Si en el margen profundo se encuentra una fascia muscular, la probabilidad de encontrar tejido mamario más allá de esta es poco probable y, por tanto, el hallazgo de CDIS. Así, el margen fascial del músculo profundo es anatómico y conlleva poco interés. Por otro lado, un margen superficial puede estar inmediatamente debajo de la piel y la probabilidad de encontrar tejido mamario más allá es poco probable, pero en este caso puede quedar algo de tejido mamario en los colgajos de piel y la probabilidad de encontrar tejido mamario residual está en relación al grosor del colgajo.

Hay que destacar que la compresión de la muestra debe minimizarse, ya que puede comprometer gravemente la capacidad de evaluar la distancia del CDIS desde el margen quirúrgico (25). Los dispositivos de compresión

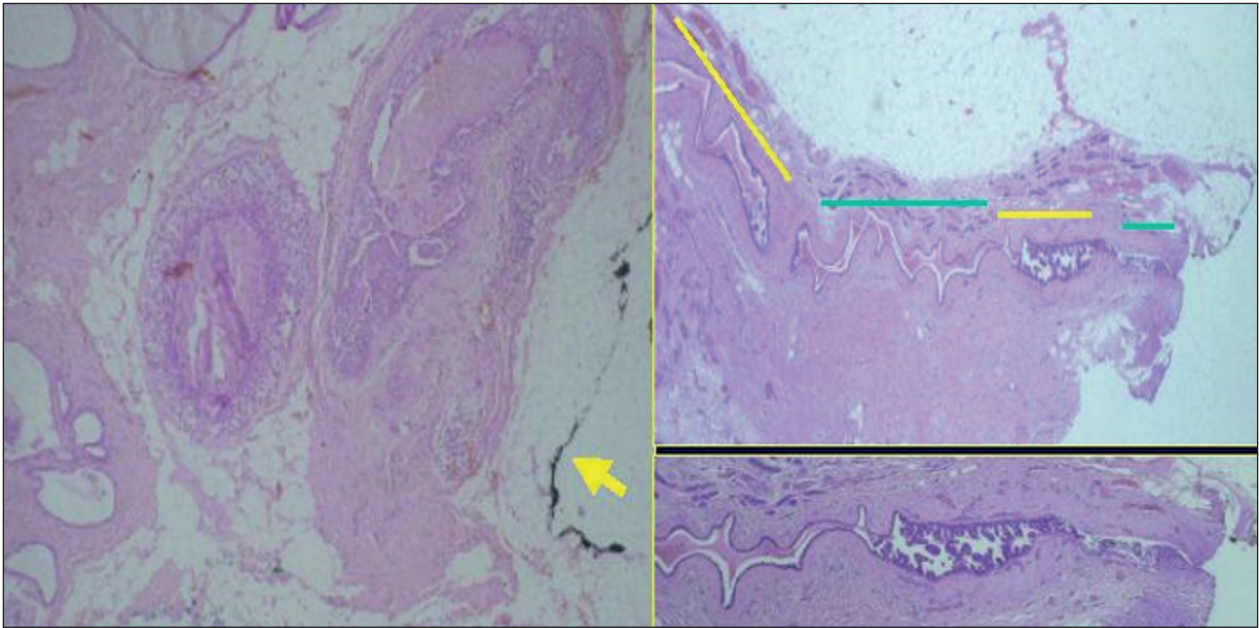


Fig. 5. Valoración de márgenes quirúrgicos tintados con tinta china negra, en este caso, márgenes libres. En la imagen derecha se observan márgenes libres, aunque la lesión tiene un carácter saltatorio que no asegura que más allá del margen pueda encontrarse CDIS (la línea amarilla representa el CDIS; la verde, el ducto libre).

mecánica, como la mamografía, deberán usarse con precaución y reservarse preferentemente para lesiones no palpables que requieran esta técnica de imagen (por ejemplo, microcalcificaciones).

Si el CDIS está en contacto con el margen quirúrgico, la extensión de la afectación del margen se asocia con la probabilidad de enfermedad residual. Se considera margen positivo focal si el CDIS toca el margen en un área menor a 1 mm en un bloque y margen positivo extenso cuando entra en contacto con el margen en un área ≥ 15 mm, en 5 o más campos de bajo aumento o en 8 o más bloques. Se denomina margen positivo mínimo o moderado cuando se encuentra entre focal y extenso.

Los criterios que definían márgenes positivos eran bastante arbitrarios hasta el reciente consenso de CDIS de la Sociedad de Oncología Quirúrgica-Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica-Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (SSO-ASTRO-ASCO) sobre el estado del margen. Estas pautas recomiendan la adopción de más de 2 mm como definición de márgenes libres claros y el uso del juicio clínico para la nueva escisión de lesiones con un estado de margen de 0-2 mm. Estos se han implementado con éxito dentro de la comunidad quirúrgica (19).

El estado del margen es el principal factor de riesgo para recidiva local. Por tanto, consideraremos (24,26):

- Margen $>$ de 10 mm: claramente negativo, pero puede ser excesivo y comprometer el resultado estético.
- Margen $<$ 2 mm: insuficiente.
- Margen \geq 2 mm: adecuado.

En caso de que el margen próximo ($<$ 1 mm) sea el superficial o el profundo, al tratarse de barreras anatómicas la rescisión no sería necesaria. Podría ser una indicación de radioterapia en el lecho de la tumorectomía.

MUESTREO DE GANGLIOS LINFÁTICOS

Por definición, un CDIS no debería tener metástasis en los ganglios linfáticos, ya que se trata de una neoplasia no invasiva y, por tanto, no metastatizante. Sin embargo, puede presentarse el caso de un CDIS que contenga un área de invasión o microinvación (menos de 1 mm) no examinada que provoque una metástasis del carcinoma a los ganglios linfáticos axilares. A los pacientes con CDIS se les tomarán muestras de los ganglios linfáticos en las siguientes situaciones:

- CDIS extenso: existe mayor probabilidad de tener áreas de invasión y puede ser difícil o poco práctico examinar microscópicamente todas las áreas involucradas de la mama. La presencia de un ganglio linfático positivo para metástasis de carcinoma indicaría un área oculta de invasión (27,28).
- Hallazgo patológico dudoso de invasión o microinvación en una biopsia previa con aguja o escisión. Si se ha documentado invasión, se usará el protocolo para carcinoma invasivo de mama.
- Hallazgos de imagen (por ejemplo, una masa irregular) o hallazgos clínicos (por ejemplo, gran masa palpable) que aumentan la probabilidad de que haya invasión estromal.

- Mastectomía planificada: la muestra adicional de ganglios linfáticos bajos o de un ganglio linfático centinela durante la cirugía de mastectomía no resulta en un aumento de la morbilidad. Si el ganglio o los ganglios linfáticos son negativos y se encuentra cáncer invasivo en la pieza quirúrgica, puede evitarse otro procedimiento quirúrgico para el muestreo de ganglios.

La mayoría de las células tumorales en los ganglios linfáticos de los pacientes con CDIS se clasificarán como células tumores aisladas (29,30). Tras realizar una biopsia con aguja gruesa puede ocurrir un desplazamiento artificial del epitelio a un ganglio linfático, sin embargo, este hallazgo no debe considerarse como metástasis de células tumorales aisladas o una micrometástasis (31,32).

Si encontramos metástasis de carcinoma en el ganglio linfático y el tejido mamario no se ha sometido por completo al examen microscópico, debe considerarse un muestreo adicional para intentar identificar el carcinoma invasivo.

Los ganglios linfáticos centinela se identifican como tales por el cirujano generalmente mediante la captación de radiosonda o colorante. Los ganglios linfáticos deberán enviarse en su totalidad para el examen histológico. Una evaluación precisa del número de ganglios linfáticos positivos es un indicador pronóstico crítico.

La notificación de ganglios linfáticos en el informe patológico debe indicar el número total de ganglios linfáticos examinados (incluido el número de ganglios centinela), el número de ganglios con metástasis y la dimensión mayor del foco de metástasis. Si un paciente tiene al menos una macrometástasis, solo se incluirán los ganglios con micro- y macrometástasis en el conteo del número total de ganglios linfáticos positivos para determinar la categoría N, obviando los ganglios con células tumorales aisladas, que no se incluirán en este conteo. Para determinar la categoría N patológica se requiere al menos 1 ganglio con presencia o ausencia de carcinoma documentado por histológica.

El modificador (sn) indica que la categorización ganglionar se basa en menos de una disección axilar. Cuando la combinación de ganglios centinela y no centinela extirpados es menor que una disección axilar baja estándar, es decir, menos de seis ganglios linfáticos, se utiliza el modificador (sn), por ejemplo, pN0(sn). El modificador (sn) no se usa si hay 6 o más ganglios examinados, incluidos los ganglios linfáticos centinela y no centinela.

Las células tumorales aisladas se definen como células tumorales únicas o grupos pequeños de células, de no más de 0,2 mm y con menos de 200 células. Pueden detectarse mediante un examen histológico de rutina o mediante métodos inmunohistoquímicos (IHC) o moleculares. La micrometástasis viene definida por células tumorales de entre 0,2 y 2 mm y la macrometástasis, cuando excede los 2 mm.

Casi todas las células tumorales presentes en los ganglios linfáticos de pacientes con CDIS son células tumorales aisladas que pueden deberse a un desplazamiento artificial tras un procedimiento previo de toma de biopsia (31,32). Las células tumorales aisladas detectadas en casos de CDIS no han demostrado que tengan importancia pronóstica (29,33). Si se encontrase una metástasis mayor a células tumorales aisladas se requerirá un muestreo adicional del tejido y una revisión de las portas en busca de un área de invasión (28).

CLASIFICACIÓN DEL ESTADIO PATOLÓGICO

El sistema de estadificación tumor-ganglios-metástasis (TNM) ha sido realizado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la International Union Against Cancer (UICC) (34-38).

La clasificación patológica de un cáncer se basa en la información adquirida antes de realizar el tratamiento complementada por la información adicional adquirida durante y a partir de la cirugía y, particularmente, del examen histológico de los tejidos resecados. La clasificación patológica proporciona información adicional, precisa y objetiva. El informe de las categorías T, N y M dado por el patólogo se indica mediante el uso de un prefijo “p” en minúsculas (pT, pN, pM).

La clasificación T patológica en el CDIS lo clasifica como pTis.

La clasificación N patológica requiere de al menos un ganglio linfático con o sin presencia de carcinoma documentado por examen histológico. Si encontramos un nódulo tumoral en un área de ganglio regional, se considera ganglio positivo y se considerará el tamaño de la metástasis como criterio para la clasificación N, no el tamaño del nódulo.

Puede hacerse uso de técnicas especializadas, como inmunohistoquímica y moleculares, para identificar metástasis. En los casos en que solo se identifiquen células tumorales aisladas, se clasificará como pN0. Esta regla también se aplica generalmente a casos con hallazgos de células tumorales aisladas mediante técnicas no morfológicas, como la citometría de flujo o el análisis de ADN.

Para la clasificación M patológica se requiere una biopsia positiva para carcinoma en el sitio metastásico.

No es recomendable el uso del concepto pM0 en CDIS por ser un concepto indefinido y solo sería posible afirmar la ausencia de metástasis a distancia en una autopsia, ya que sería extremadamente raro tener una metástasis a distancia en CDIS. Probablemente indicaría que la muestra no había sido correctamente muestreada y que se ha dejado alguna zona de invasión sin estudiar.

La clasificación TNM en pacientes con CDIS que han recibido tratamiento previo a la cirugía se indica con el prefijo “y” (ypTNM). En el caso de CDIS esto

ocurre de manera excepcional. El componente T y N se valoran tras el tratamiento, mientras que el componente M, sin embargo, debe clasificarse antes de la terapia. A los CDIS que tras un periodo libre de enfermedad recurren y reciben de nuevo un tratamiento se le designará con el prefijo “r” (rTNM).

Debe tenerse en mente dos situaciones especiales: la primera, si nos encontramos ante múltiples áreas simultáneas de CDIS. Si están en la misma mama, el término apropiado continuará siendo pTis. Sin embargo, para áreas simultáneas de CDIS bilaterales se clasificará cada mama de manera independiente.

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

No existe un consenso universal del beneficio de la determinación de receptores hormonales en CDIS, sin embargo, hay alguna evidencia de que el tratamiento adyuvante hormonal reduce el riesgo de recurrencia ipsilateral. Algunas de las guías ordenan la determinación de receptores de estrógenos o progesterona en CDIS y en otras lo indican de manera opcional (39).

La mayoría de las lesiones de CDIS son positivas para receptores de estrógenos (RE) (Fig. 6) y receptores de progesterona (RP) y negativas para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Estas lesiones pueden clasificarse como de grado 1 o 2.

El análisis de comparación de las lesiones de CDIS y carcinomas ductales invasivos de mama (CDI) no ha mostrado diferencias significativas en la expresión de RE y PR (40).

El HER2 se amplifica en el 20 % de los CDI, lo que se asocia con un aumento de las anomalías de proliferación y promueve la motilidad celular, que contribuye a la metástasis de las células tumorales. En cuanto

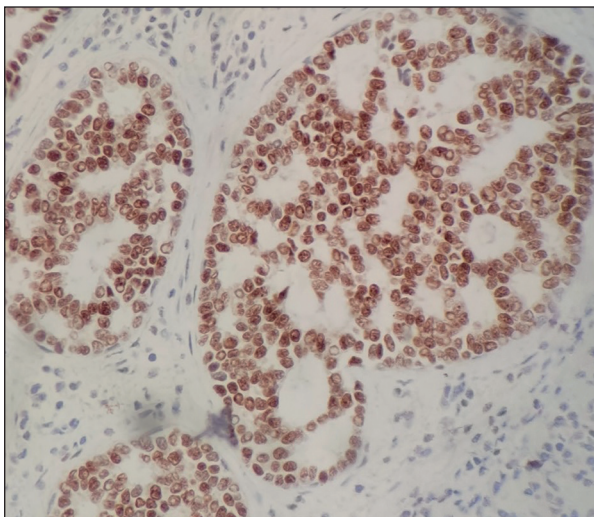


Fig. 6. Receptores estrógenos. Tinción nuclear de las células neoplásicas del CDIS.

a las lesiones de CDIS, HER2 se sobreexpresa en grados superiores, como el grado 3. Curiosamente, las lesiones con amplificación de HER2 se encontraron con mayor frecuencia en CDIS que en tumores CDI (33).

La expresión de HER2 se ha analizado en varias cohortes revisadas por Sanati. La expresión se ha asociado con una mayor probabilidad de desarrollo de recurrencia. De interés, la expresión de HER2 se observa en alrededor del 40 % de los casos de CDIS, que es una tasa significativamente más alta que en el cáncer invasivo. Las teorías para explicar este hallazgo incluyen la pérdida de HER2 durante la progresión, la invasión que surge de un clon distinto con células positivas para HER2, que actúan como “habilitadores” durante el proceso. Se piensa que el tratamiento de pacientes HER2 positivas con trastuzumab también puede ser beneficioso y los datos disponibles de un protocolo B-43 de NRG Oncology/NSABP 2020 presentado en una reunión de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) sugieren un posible beneficio, pero las diferencias hasta el momento no son estadísticamente significativas y es necesario realizar más investigaciones. Esta es un área que está investigándose activamente con nuevos receptores y terapias dirigidas que están desarrollándose y estudiándose (40,41).

Como métodos adicionales para marcar células mioepiteliales y comprobar si existe o no infiltración del estroma, pueden solicitarse calponina o p63. Si está prevista una mastectomía, y por lo tanto una toma de muestras de los ganglios axilares, como anteriormente se comentó, se realizará CK19 en previsión de un examen por el método one-step nucleic acid amplification (OSNA) si esta es expresada por las células tumorales.

Comentaremos el método (OSNA) para el análisis molecular intraoperatorio de las metástasis de ganglio linfático centinela mediante el método de amplificación de ácido nucleico en un solo paso (OSNA) basado en la amplificación mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP). El diagnóstico molecular detecta el nivel de expresión de la citoqueratina 19 (CK19). El ARNm de la citoqueratina 19 es un marcador adecuado para identificar los depósitos de cáncer de mama en los ganglios linfáticos porque prácticamente todos los cánceres de mama expresan esta proteína del citoesqueleto (42).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN VAN NUYS

Como información adicional, en el informe anatómico patológico puede añadirse el que se ha visto que es el sistema de clasificación más reproducible: el índice pronóstico de Van Nuys (Tabla I), que se basa en 4 variables: la edad de la paciente, el tamaño tumoral, la distancia entre el borde del tumor y el tejido sano (márgenes) y el grado histológico en que cada una de estas variables recibe una puntuación, con lo que se forman así 3 grupos

TABLA I.
ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

<i>Puntuación</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>	<i>3 puntos</i>
Tamaño (mm)	1-15	16-40	≥ 41
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Histología	Grado nuclear 1-2 sin necrosis	Grado nuclear 1 o 2 con necrosis	Grado nuclear 3 con o sin necrosis
Edad (años)	> 60	40-60	< 40
<i>Puntuación</i>	<i>Riesgo de recurrencia local</i>		<i>Tratamiento</i>
De 4 a 6	Bajo		Tumorectomía
De 7 a 9	Intermedio		Tumorectomía + RT
De 10 a 12	Alto		Mastectomía con o sin biopsia de ganglio centinela

de pacientes, que se clasificarán como índice pronóstico bajo, intermedio o alto. Están preconizados tratamientos específicos para cada uno de los grupos. En el grupo 1, de menor gravedad, se indica exclusivamente la tumorectomía; en el grupo 2, de moderada gravedad, también está indicada una cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía) con radioterapia adyuvante, y finalmente en el grupo 3, de mayor gravedad, se propone la mastectomía como tratamiento (43,44).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hiperplasia ductal usual constituida por una proliferación heterogénea de células con tamaños y formas variables distribuidas irregularmente con crecimiento cohesivo o sincitial, orientación irregular de los núcleos, superposición nuclear y fenestraciones periféricas no rígidas en forma de hendidura con núcleos paralelos a la luz. La heterogeneidad puede imitar el CDIS de grado intermedio. Muestra un patrón variable o mosaico de expresión de CK5/6 y CK5 y receptor de estrógeno.
- Hiperplasia ductal atípica, que presenta características arquitectónicas y citológicas sugestivas, pero no diagnósticas para un diagnóstico de CDIS de bajo grado. Se utilizan criterios de tamaño y de extensión para definir la hiperplasia ductal atípica, que presente una afectación menor de 2 espacios ductales o una extensión contigua ≤ 2 mm. Con técnicas de inmunohistoquímica se observa fuerte expresión de RE y RP y CK5/6 negativa (positiva en periferia).

CONSIDERACIONES HACIA EL FUTURO

Existen diferentes líneas de investigación en relación al CDIS, sin resultados concluyentes por el momento. Las características del estroma se han utilizado para el pronóstico y la presencia de fibrosis periductal se ha asociado con una mayor probabilidad de recurrencia. Algunos estudios han implicado a los fibroblastos asociados al cáncer como la base del estroma alterado y para hacer que el microambiente tumoral sea más propicio para el desarrollo del cáncer invasivo. La angiogénesis periductal también se observa a menudo en CDIS. El significado de esta característica aún es incierto y el fracaso de las terapias antiangiogénicas en el tratamiento del cáncer de mama invasivo ha provocado una disminución del interés por comprender la base molecular de esta característica (45).

Los linfocitos infiltrantes de tumores del estroma (LIT) en el cáncer de mama, en particular el cáncer de mama triple negativo, han dado lugar a una serie de estudios que investigan las células inmunitarias en el CDIS. Los casos de CDIS albergan TIL estromales, se asocian con una edad más joven, con una presentación sintomática, con un tamaño más grande, con un grado nuclear más alto y con necrosis de comedón y negatividad de ER, así como con un intervalo libre de recurrencia más corto. De manera similar, es probable que los casos de CDIS de alto grado muestren expresión de FOXP3, CD68, CD4, CD20, HLA-DR y PD-L1. Es necesario analizar más los datos para identificar la función exacta de los TIL en CDIS. La asociación de células inmunitarias con CDIS de mal pronóstico podría ser indicativa de una ruptura de la integridad de la membrana basal, al menos a nivel molecular (45).

Ha habido un progreso constante, aunque lento, en la comprensión de la biología del CDIS. Existen múltiples líneas de evidencia que demuestran que el CDIS no es una sola entidad, sino un acúmulo de lesiones biológicamente heterogéneas. Las células de estas lesiones parecen haber adquirido todas las mutaciones necesarias y están preparadas para invadir, sin embargo, el evento crítico necesario para la invasión aún no está identificado, pero podría ser un evento epigenético que involucre interacciones tumor-estroma (45).

Aunque la histología, los marcadores tumorales como RE y HER2 y los marcadores estromales como los TIL brindan algunas pistas sobre la probabilidad de recurrencia, el conocimiento sobre los mecanismos asociados con la progresión del CDIS a cáncer invasivo aún está por determinar. Existe una necesidad crítica de comprender la heterogeneidad intralesional e interlesional y su impacto en la probabilidad de recurrencia/progresión (45).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

María Reyes Bergillos Giménez
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid.
e-mail: reyesbg900@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* 2019;121(4):285-92. DOI: 10.1038/s41416-019-0478-6
2. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020;77(2):181-5.
3. Hophan SL, Odnokoz O, Liu H, Luo Y, Khan S, Gradishar W, et al. Ductal carcinoma in situ of breast: From molecular etiology to therapeutic management. *Endocrinology* 2022;163(4). DOI: 10.1210/endo/bqac027
4. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation. Breast tumours WHO classification of tumours editorial board. 5.^a ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019.
5. Solin LJ. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: Present approaches and future directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21(4):33. DOI: 10.1007/s11912-019-0777-3
6. DCIS. *Pathologyoutlines.com* [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breast-malignantDCIS.html>
7. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Carcinoma ductal in situ: hallazgos mamográficos e implicaciones clínicas. *Radiología* 1989;170(2):411-5.
8. Mannu GS, Wang Z, Broggio J, Charman J, Cheung S, Kearins O, et al. Cáncer de mama invasivo y mortalidad por cáncer de mama después de un carcinoma ductal in situ en mujeres que acuden a exámenes de detección de mama en Inglaterra, 1988-2014: estudio de cohorte observacional basado en la población. *BMJ* 2020;369.
9. Pant VP, Dallakoti N, Pokhrel N, Chaudhary S, Dulal S, Paudyal P. Metastases after mastectomy for ductal carcinoma in situ of the male breast; A case report [citado el 15 de julio de 2022]. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;75(103451):103451.
10. Agahozo MC, Berghuis SAM, van den Broek E, Koppert LB, Obdeijn I-M, van Deurzen CHM. Radioactive seed versus wire-guided localization for ductal carcinoma in situ of the breast: Comparable resection margins. *Ann Surg Oncol* 2020;27(13):5296-302. DOI: 10.1245/s10434-020-08744-8
11. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(10):1515-38. DOI: 10.5858/133.10.1515
12. Badve S, 'hern A, Ward RP. Predicción de recurrencia local de carcinoma ductal in situ de mama utilizando cinco clasificaciones histológicas: un estudio comparativo con seguimiento prolongado. *Hum Pathol* 1998;29:915-23.
13. Stanciu-Pop C, Nollevaux M-C, Berlière M, Duhoux FP, Fella L, Galant C, et al. Morphological intratumor heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. *Virchows Arch* 2021;479(1):33-43. DOI: 10.1007/s00428-021-03040-6
14. Protocol for the examination of resection specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Cap.org* [citado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: https://documents.cap.org/protocols/Breast.DCIS_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf
15. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997;80:1798-802.
16. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Evaluation of Breast Specimens Removed by Needle Localization Technique [Accesed 20 Feb 2019]. Available at: <http://www.rtog.org/qa/98-04/9804images/9804path1.html>
17. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005;201(4):586-97. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.05.032
18. Bellahcyene A, Castronovo V. Increased expressions of osteonectin and osteopontin, two bone matrix proteins, in human breast cancer. *Am J Pathol* 1995;146(1):95-100.
19. Desnyder SM, Hunt KK, Dong W. Patrones de práctica de la Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Mama después de la publicación de la Guía de consenso de SSO-ASTRO-ASCO DCIS sobre los márgenes para la cirugía conservadora de mama con irradiación de mama completa. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2965-74.
20. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/ Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:404-16.
21. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, Safaii H, Yunes M, Landa M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002;94(7):1917-24. DOI: 10.1002/cncr.10460
22. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, Amin MB, Bose S. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with DCIS in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:26-30.
23. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of DCIS in breast excision specimens: a comparison of four methods. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:31-7.
24. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chávez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of surgical oncology-American society for radiation oncology-American society of clinical oncology consensus guideline on margins for breast-conserving

- surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Practical Radiation Oncology* 2016;6(5):287-95. DOI: 10.1016/j.prro.2016.06.011
25. Clingan R, Griffen M, Phillips J, Coberly W, Jennings W. Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. *Arch Surg* 2003;138:1371-4.
 26. Kuerer HM, Smith BD, Chávez-MacGregor M, Albarracín C, Barcenas CH, Santiago L, et al. DCIS margins and breast conservation: MD Anderson cancer center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *Journal of Cancer* 2017;8(14):2653-62. DOI: 10.7150/jca.20871
 27. Maffuz A, Barroso-Bravo S, Nájera I, Zarco G, Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Cuevas SI. Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:223-7.
 28. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME, Goldberg JI, Buchanan CL, Tan LK, et al. Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel lymph node: a multi-institutional audit. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2911-17.
 29. Broekhuizen LN, Wijsman JH, Peterse JL, Rutgers EJT. The incidence and significance of micrometastases in lymph nodes of patients with ductal carcinoma in situ and T1a carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:502-6.
 30. Lara JF, Young SM, Velilla RE, Santoro EJ, Templeton SF. The relevance of occult axillary micrometastasis in DCIS: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *Cancer* 2003;98:2105-13.
 31. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 2000;113:259-65.
 32. Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2013-8.
 33. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
 34. Connolly JL. Changes and problematic areas in interpretation of the *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Edition, for breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:287-91.
 35. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the *AJCC Cancer Staging Manual*. *CA Cancer J Clin* 2006;56:37-47.
 36. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;90:2740-1.
 37. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol* 2017;18(7):849-51. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30438-2
 38. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation. *Breast tumours WHO classification of tumours editorial board*. 5^a ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019.
 39. Hophan SL, Odnokoz O, Liu H, Luo Y, Khan S, Gradishar W, et al. Ductal carcinoma in situ of breast: From molecular etiology to therapeutic management. *Endocrinology* 2022;163(4). DOI: 10.1210/endo/bqac027
 40. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47. DOI: 10.1093/annonc/mdr304
 41. Smolarz B, Krawczyk T, Westfal B, Maciejczyk R, Zadrożny M, Samulak D, et al. Comparison of one-step nucleic acid amplification (OSNA) method and routine histological investigation for intraoperative detection of lymph node metastasis in Polish women with breast cancer. *Polish J Pathol* 2013;64(2):104-8. DOI: 10.5114/pjp.2013.36014
 42. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43. DOI: 10.1016/s0002-9610(03)00265-4
 43. Bodin A, de Assis F. Utilidad del índice pronóstico de Van Nuys en el manejo del carcinoma intraductal de mama. *Universidad de Murcia*; 2019.
 44. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* 2019;51(6):563-9. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.07.005

Papel de las plataformas genómicas en el carcinoma ductal *in situ* de mama

ALICIA CANO JIMÉNEZ, JAVIER REQUENA AGUILAR, PEDRO SÁNCHEZ ROVIRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Jaén. Jaén

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa más de un 15 % de todos los casos diagnosticados de cáncer de mama. El tratamiento estándar se basa en la cirugía conservadora (CC), seguida de radioterapia y terapia endocrina en el caso de tumores con receptores hormonales positivos con el objetivo de disminuir el riesgo de recaídas. Tradicionalmente se han utilizado unos índices pronósticos basados en características clinicopatológicas para predecir el riesgo de recaída y, con base en los resultados, administrar un tratamiento adyuvante más intensivo o considerar el seguimiento. Actualmente disponemos de las plataformas genómicas Oncotype DCIS Score y DCISionRT, herramientas para establecer el riesgo de recurrencia y que pueden guiar en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, el papel de estas plataformas en el carcinoma ductal *in situ* no está hoy en día claramente establecido. Son necesarios más estudios prospectivos que validen su utilidad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Tratamiento adyuvante. Desescalada. Plataformas genómicas. Coste-efectividad.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama es una entidad considerada precursora no obligada del carcinoma invasivo. Gracias a la implementación masiva del *screening* mamográfico, la frecuencia del carcinoma *in situ* supera el 15 % del total de casos de cáncer de mama diagnosticados (1,2). Se estima que hasta un 30 % progresará a una histología invasiva en un periodo de 15 años sin la instauración de un tratamiento (3). El ma-

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ (DCIS) represents more than 15 % of all diagnosed cases of breast cancer. The standard treatment is based on breast-conservative surgery (BCS), followed by radiotherapy and endocrine therapy in the case of tumors with positive hormone receptors, with the aim of reducing the risk of relapse. Classically, prognostic indices based on clinicopathological characteristics have been used to predict the risk of relapse and, based on the results, administer more intensive adjuvant treatment or consider follow-up. We currently have the Oncotype DCIS Score and DCISionRT genomic platforms, tools to establish the risk of recurrence and that can guide therapeutic decision-making. However, the role of these platforms in ductal carcinoma in situ is currently not clearly established, and more prospective studies are needed to validate their usefulness.

KEYWORDS: *Ductal carcinoma in situ. Adjuvant treatment. De-escalation. Genomic molecular assays. Cost-effectiveness.*

nejo terapéutico óptimo de esta patología ha sido objeto de debate en las últimas décadas, dado su potencial maligno incierto. Sin embargo, las guías clínicas recomiendan tratamiento, en la mayoría de ocasiones mediante cirugía conservadora seguida de radioterapia mamaria, que ha demostrado de manera significativa reducir el riesgo de recurrencia local (4).

Seleccionar el tratamiento menos agresivo y conseguir minimizar el riesgo de recurrencia constituyen los principales retos de los clínicos para el manejo del

carcinoma *in situ*. Para ello, se han creado diversos índices pronósticos (el índice pronóstico de Van Nuys y el nomograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC]) que pretenden estratificar y guiar la toma de decisiones clínicas de acuerdo a factores clinicopatológicos como el grado nuclear, la presencia de necrosis, los márgenes quirúrgicos y la edad, otorgando una puntuación. Sin embargo, su validez y su utilidad clínica son controvertidas dada la amplia variabilidad de los resultados en los diferentes centros en los que se han validado dichas técnicas (5-7).

En este sentido, también se han creado diversos test moleculares, como Oncotype DX DCIS score y DCISionRT, que proporcionan una valoración individualizada del riesgo de recurrencia basados en la biología del tumor (8); en concreto, en el análisis cuantitativo de los niveles de ARN tumorales en tejidos incluidos en parafina o formalina. En la siguiente revisión se revisará el estado de la evidencia actual y se discutirá la utilidad clínica de estos test en la comunidad científica.

CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Tradicionalmente, las características histopatológicas de la lesión son las que se emplean para clasificar al CDIS. Aunque no existe una clasificación universalmente aceptada, la más comúnmente empleada clasifica al CDIS en bajo, intermedio o alto riesgo, basándose principalmente en el grado nuclear y en la presencia o en la ausencia de necrosis (9).

Los marcadores inmunohistoquímicos más empleados en CDIS son los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Múltiples estudios han mostrado que la relación RE positivo y RP negativo está relacionada con CDIS de alto riesgo y mayor porcentaje de recaída local (10,11). Otros marcadores inmunohistoquímicos, como el receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), parecen estar relacionados en mayor porcentaje con un alto grado nuclear y un aumento de riesgo de recurrencia local (12). Sin embargo, su determinación en el CDIS no se realiza de manera rutinaria.

ÍNDICES PRONÓSTICOS

El riesgo de transformación de un CDIS a una neoplasia invasiva varía entre un 15 y un 75 % según los datos publicados en algunas series, dependiendo de diversos factores clinicopatológicos (13). Por ello, se han creado una serie de índices con la intención de identificar a los subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de recidiva para intensificar en ellos el tratamiento.

ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

Introducido en 1996, se ha desarrollado como apoyo para la toma de decisiones acerca del tratamiento en pacientes con CDIS teniendo en cuenta como factores predictores (Tabla I): el tamaño tumoral, la amplitud de márgenes, el grado nuclear, la presencia de comedo-necrosis y la edad al diagnóstico. Cada ítem se puntúa de 1 a 3, de manera que en aquellos pacientes con una puntuación de 4 a 6 el tratamiento quirúrgico conservador sería el único tratamiento necesario, de 7 a 9 habría que considerar tratamiento con radioterapia y de 10 a 12 se recomendaría la mastectomía como opción quirúrgica (13). Revisiones posteriores han otorgado más peso al estado de los márgenes quirúrgicos.

ÍNDICE PRONÓSTICO DEL MSKCC

En 2012, investigadores del MSKCC publicaron un nomograma para CDIS que combinaba 10 factores clinicopatológicos con el tratamiento recibido para predecir el riesgo de recurrencia ipsilateral. Este nomograma incluía, entre otros, los siguientes ítems: edad al diagnóstico, historia familiar, forma de presentación (clínica o radiológica), administración o no de radioterapia y terapia endocrina adyuvante, grado nuclear, presencia de necrosis, márgenes quirúrgicos, número de excisiones requeridas y tiempo desde la cirugía.

Sin embargo, su validez y su utilidad clínica han sido objeto de controversia dada la amplia variabilidad de los resultados arrojados en los diferentes centros, por lo que su uso no ha sido aceptado de manera generalizada.

TABLA I.
SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL SUR DE CALIFORNIA. ÍNDICE PRONÓSTICO VAN NUYS

	1	2	3
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Margen (mm)	≥ 10	1-9	<1
Grado nuclear / comedo-necrosis	1-2, sin necrosis	1-2, con necrosis	3, con o sin necrosis
Edad	> 60	40-60	< 40

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Dado que la mayoría de las mujeres diagnosticadas de CDIS son mujeres sanas con un bajo riesgo de mortalidad por cáncer, existe interés en la desescalada de tratamiento para estas pacientes. Actualmente, la toma de decisiones de cara a proponer un tratamiento complementario a la cirugía está basada en datos clinicopatológicos que incluyen la edad al diagnóstico (> 50 años), el tamaño tumoral (< 2,5 cm), el grado nuclear (1 o 2) y márgenes de resección negativos mediante los cuales se establece el riesgo de recurrencia local y la recomendación del tratamiento subsecuente en este punto (14). Sabemos por datos de diferentes estudios que la cirugía conservadora sin un tratamiento ulterior se traduce en tasas de recurrencia ipsilateral, tanto del propio CDIS como del carcinoma invasivo, en torno a un 16 % (15).

RADIOTERAPIA

La administración de radioterapia total en la mama afectada tras un tratamiento quirúrgico reduce el riesgo de dicha recurrencia hasta en un 50 %, según los datos de diversos ensayos clínicos: UK/ANZ DCIS (2011), EORTC 10853 (2013), SweDCIS (2014) y el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17. Los efectos adversos más frecuentemente registrados incluyeron neumonitis o rash cutáneo a corto plazo, así como fibrosis pulmonar o segundas neoplasias a largo plazo (16-19).

La omisión de la radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal *in situ* de bajo riesgo se ha intentado en varios estudios prospectivos. En un ensayo de fase II de un solo brazo tuvo que interrumpirse el reclutamiento por la alta tasa de recaídas locorregionales que presentaron los pacientes (20). Con una mediana de seguimiento de 11 años, la tasa de recaídas era de un 15,6 %, un porcentaje considerablemente alto.

En el estudio RTOG 9804 pacientes de bajo riesgo (detección asintomática en programa de cribado, tumor unifocal, menor de 2,5 centímetros, grado bajo/intermedio y márgenes de al menos 3 milímetros) se aleatorizaron a recibir radioterapia adyuvante o seguimiento después de una cirugía conservadora (21). Se observó un beneficio modesto pero significativo en cuanto a la disminución de riesgo de recaída a favor de la administración de radioterapia. Recientemente se han publicado los datos actualizados en los que la incidencia acumulada a 15 años es de un 7 % en el grupo de radioterapia, mientras que en el grupo de seguimiento es del 15 % (22).

TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento médico adyuvante del CDIS se basa fundamentalmente en la terapia endocrina.

Según los datos publicados en 2010 por diversos estudios de fase III como NSABP B-24 o UK/ANZ CDIS, el tamoxifeno produce una reducción del riesgo de recurrencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas del 31 % a los 12 años en comparación con placebo. Los principales efectos adversos son de perfil leve (sofocos o retención de líquidos). Su uso también se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos y desarrollo de segundas neoplasias en endometrio (23). Adicionalmente, sabemos por los resultados de un estudio de fase III publicado en 2019 por DeCensi *et al.* que el tamoxifeno a dosis bajas (5 mg al día) durante 3 años disminuye el riesgo de recurrencia de CDIS a la mitad, con un mejor perfil de toxicidad en comparación con la dosis estándar (20 mg al día) (24). Es más beneficioso en el subgrupo de pacientes posmenopáusicas y en mujeres con niveles bajos de estradiol (25).

El tratamiento con inhibidores de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas ha demostrado reducir la incidencia de nuevos eventos de cáncer de mama. Se registran más trastornos vasomotores y sexuales como efectos adversos en las pacientes tratadas con exemestano (26).

Hasta el momento no contamos con los datos de ningún estudio que haya demostrado un impacto en supervivencia de la terapia sistémica en el carcinoma *in situ* de mama, por lo que la decisión última dependerá del facultativo, que alcanzará un acuerdo con el paciente tras informarle de los potenciales efectos adversos y del estado de la evidencia actual.

PLATAFORMAS GENÓMICAS

JUSTIFICACIÓN

En el carcinoma invasivo de mama, la utilización de plataformas genómicas está ampliamente establecida. Se usan como herramientas de valor pronóstico y predictivo del beneficio de la quimioterapia adyuvante (27). Sin embargo, en el carcinoma ductal *in situ* el uso de estas plataformas no está claramente definido.

ONCOTYPE DCIS SCORE

Concepto

Se trata de una herramienta para establecer el riesgo de recurrencia de carcinoma ductal *in situ* o carcinoma invasivo en la mama ipsilateral en pacientes con carcinoma ductal *in situ* tratadas mediante tumorectomía (8). Para calcularlo, se utilizan 12 de los 21 genes de la plataforma Oncotype DX Recurrence Score, empleada en el carcinoma infiltrante.

Los resultados se expresan como una puntuación de 0 a 100. Si es inferior a 39, el riesgo de recaída es bajo.

Si la puntuación se sitúa entre 39 y 54, el riesgo de recaída es intermedio y si la puntuación es mayor de 55, el riesgo de recaída es alto.

La selección de los 12 genes (Fig. 1) se estableció con base en diferentes estudios que demostraron que los genes de proliferación, el grupo de receptores de progesterona y el *GSTM1* eran puramente pronósticos, mientras que otros genes, incluyendo el de receptores de estrógenos, únicamente predecían el beneficio de la terapia endocrina (28-30).

Esta plataforma está pensada para pacientes con carcinoma ductal *in situ*. Histologías menos frecuentes como el carcinoma papilar quístico o el carcinoma papilar sólido sin invasión no están representadas en los estudios, por lo que se desconoce la aplicabilidad de Oncotype DCIS Score en ellos. Tampoco se recomienda utilizarla en pacientes con carcinoma *in situ* con focos de microinvación, ya que esta población no estaba representada en los estudios que validan la plataforma (31).

Validación

La validación del Oncotype DCIS Score se realizó en el estudio prospectivo ECOG E5194 (32). En él se estratificaron los pacientes con carcinoma ductal *in situ* en 3 grupos de riesgo: 1) bajo grado, menores de 2,5 cm; 2) grado intermedio, también menores de 2,5 cm; 3) alto grado, con tamaño inferior a 1 cm. Todos debían tener los márgenes ampliamente libres (mínimo de 3 mm) y tratados con cirugía sin radioterapia adyuvante. El tratamiento con tamoxifeno adyuvante era opcional.

El uso del DCIS Score en estos tres grupos de riesgo estaba estadísticamente asociado con la tasa de recaídas ipsilateral, independientemente de otros factores clínicos o patológicos. Por tanto, se propone el uso de esta plataforma genómica como fuente de información para conocer el pronóstico del carcinoma ductal *in situ* (8).

Sin embargo, una de las limitaciones de usar la población incluida en el estudio ECOG E5194 para validar el Oncotype DCIS Score era que dicho estudio incluyó pacientes considerados como de bajo riesgo de recaída

locorregional per se (pacientes mayores de 50 años, de grado nuclear 1-2 y márgenes mayores de 3 mm). Por tanto, se aplicó el score a otra población tratada igualmente con cirugía conservadora con márgenes libres (en este caso se consideran libres si no hay tinta en contacto con el tumor) sin radioterapia adyuvante (33). En dicho estudio se ratificó el valor predictivo del Oncotype DCIS Score y se observó una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida y el riesgo de recaída locorregional, independientemente de factores clinicopatológicos, como tamaño tumoral, edad, grado nuclear, multifocalidad o subtipo histológico. De hecho, en este estudio se incluyeron más pacientes con grado nuclear intermedio o alto en comparación con el ECOG E5194.

DCISIONRT

Concepto

A diferencia de Oncotype, clasifica a los pacientes en bajo riesgo (puntuación de 0 a 3) o alto riesgo (4 o más puntos) y tiene utilidad como herramienta predictiva del beneficio de la radioterapia adyuvante (34). Se utilizó en 526 pacientes tratados con cirugía conservadora. Se observó una significación estadística entre la puntuación obtenida en el score y el riesgo de recaída (a más puntuación, más riesgo). La utilización del DCISionRT permitió reclasificar a un 42 % de pacientes que tenían factores clinicopatológicos de bajo riesgo como pacientes de alto riesgo. Además, en el análisis de interacción entre el score y la radioterapia se vio que los pacientes con un DCISionRT de alto riesgo se beneficiaban más del tratamiento adyuvante con radioterapia.

Validación

La validación del DCISionRT se realizó en un estudio en el que se evaluaron la tasa de recaídas locorregionales en un grupo de 455 pacientes tratados con cirugía conservadora ± radioterapia adyuvante a los que se les

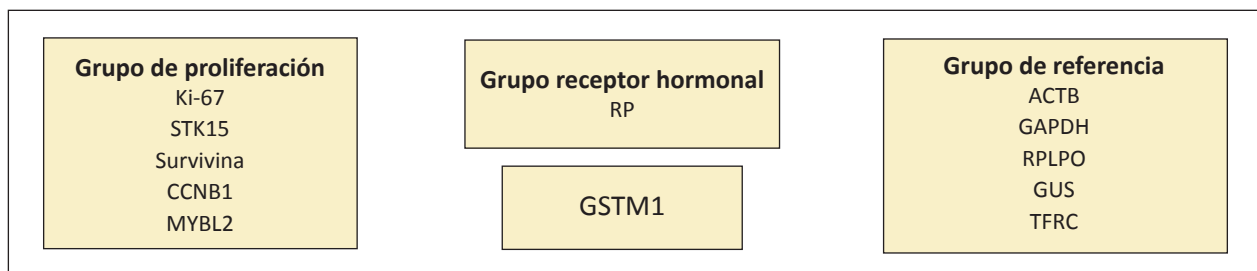


Fig. 1. Selección de los 12 genes. Adaptado de Solin, et al. *J Natl Cancer Inst* 2013. Panel de los 12 genes utilizados en Oncotype DCIS Score: *STK15*: aurora quinasa; *CCNB1*: ciclina 1; *MYBL2*: *MYB* proto oncogen-like; *RP*: receptor de progesterona; *GSTM1*: glutatión S transferasa M1; *ACTB*: beta-actina; *GAPDH*: gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa; *RPLPO*: proteína ribosómica; *GUS*: beta-glucuronidasa; *TFRC*: receptor de transferrina.

realizó el DCISionRT. Se demostró una relación estadísticamente significativa entre el resultado del *score* y el riesgo de recaída (35).

Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones. La mitad de los eventos fueron recurrencias en forma de carcinoma invasivo, situación para la que el estudio carecía de la suficiente potencia estadística para hacer comparaciones. Además, el estudio no estaba diseñado para predecir los beneficios de la radioterapia adyuvante. Tampoco se recogió el estatus de los márgenes, el factor clínico clave a la hora de predecir el riesgo de recurrencia, por lo que se necesitan más estudios prospectivos que avalen el uso de esta plataforma.

APLICABILIDAD DE LAS PLATAFORMAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Una vez demostrada la aplicabilidad de las plataformas como herramientas predictoras del riesgo de recaída, ¿qué uso puede tener esto en la práctica clínica diaria? Cabe pensar que aquellas pacientes con riesgo bajo de recaída podrían ser tratadas únicamente con cirugía, sin que fuera necesaria la administración de radioterapia adyuvante. Pues bien, esto se demostró en un estudio en el que nuevamente se estableció la asociación estadísticamente significativa del Oncotype DCIS score y el riesgo de recaída locorregional (36). El estudio identificó que aquellos pacientes con un score de bajo riesgo tenían menor riesgo de recaída (10,6 % a 10 años) y, por tanto, se beneficiaban menos de la radioterapia adyuvante. Sin embargo, pacientes con supuestos factores clinicopatológicos tradicionales de bajo riesgo de recaída (edad mayor de 50 años, grado nuclear 1-2, tamaño tumoral inferior a 2,5 cm y márgenes amplios), pero con un Oncotype DCIS score de alto riesgo, tenían un riesgo significativamente mayor de recaída locorregional (casi un 20 % a 10 años). Por tanto, estas pacientes sí que se beneficiaban de intensificar la adyuvancia con radioterapia.

Esta falta de concordancia entre factores clinicopatológicos y resultados del DCIS *Score* se ha evaluado en otros estudios. Por ejemplo, Lin et al. establecieron que la ausencia de necrosis se asociaba en el 100 % de los casos con un *score* de bajo riesgo (37). Otras características, como el grado nuclear alto, la positividad de receptores hormonales inferior al 90 % y un índice pronóstico de Van Nuys con un *score* mayor de 8, fueron predictores significativos de un resultado de DCIS *score* de riesgo intermedio/alto. En cuanto a la ayuda en la toma de decisiones acerca de administrar o no radioterapia adyuvante según el resultado del DCIS *score*, en este estudio recibieron radioterapia el 91,7 % de los pacientes con *score* de riesgo intermedio/alto, mientras que tan solo un 36 % de los pacientes con un *score* de bajo riesgo la recibieron (en su mayoría, pacientes menores de 50 años o por deseo expreso del paciente).

Knopfelmacher et al. estudian también la concordancia entre diversos factores patológicos y la correlación con los resultados de la plataforma (38). Establecen que la existencia de los receptores hormonales ≥ 90 %, el índice mitótico menor de uno y un bajo grado nuclear se relacionan significativamente con un resultado de bajo riesgo de la plataforma Oncotype DCIS *Score*. Por el contrario, la existencia de un infiltrado inflamatorio crónico peritumoral se asociaba con unos resultados de Oncotype de alto riesgo. Los autores del estudio concluyen que receptores de progesterona, el índice mitótico y la presencia de infiltrado inflamatorio peritumoral son los factores que mejor se correlacionan con los resultados de Oncotype DCIS *Score*.

También se ha intentado correlacionar la existencia de linfocitos infiltrantes en el estroma tumoral (TIL por sus siglas en inglés) con los resultados de la plataforma Oncotype DCIS *Score*. Komforti et al. demostraron que existía una relación estadísticamente significativa entre la presencia de TIL y un Oncotype DCIS *Score* de riesgo intermedio/alto (39).

Otro estudio más reciente, en el que se ponen de manifiesto las diferencias entre los factores clásicos clinicopatológicos y el Oncotype DCIS *Score*, es en el que se comparan los resultados de este último con el índice pronóstico de Van Nuys, con el nomograma de carcinoma ductal *in situ* del Memorial Sloan Kettering Cancer Center y con los riesgos de recurrencia estimados por clínicos (oncólogos radioterápicos) (40). Como se ha explicado anteriormente, tanto el índice de Van Nuys como el nomograma del MSKCC son herramientas que se basan en estimaciones medias poblacionales y no ofrecen una información individualizada del riesgo de recaída. Pues bien, en este estudio se demostró que no existía una correlación significativa entre el riesgo estimado de recaída por los nomogramas y los resultados del Oncotype DCIS *Score*. La única correlación entre los distintos métodos se observó entre las estimaciones por parte de los oncólogos y el índice pronóstico de Van Nuys, lo que puede indicar que los clínicos usan dicho índice para calcular el riesgo de recaída sin tener en cuenta el uso de la plataforma. Según estos datos, tanto los clínicos como los nomogramas tienden a sobreestimar el riesgo de recaída en comparación con el DCIS *Score*, lo que puede traducirse en un sobretratamiento.

Además de ayudar en la toma de decisiones acerca del beneficio de la adyuvancia con radioterapia, se ha planteado si el *score* puede ayudar también a desescalar dicho tratamiento. El estándar consiste en la irradiación total de la mama. Sin embargo, existen técnicas novedosas, como la irradiación parcial acelerada, que pueden utilizarse en algunos casos de cáncer de mama con riesgo bajo de recaída, como puede ser el carcinoma ductal *in situ*. En un estudio retrospectivo de Leonard et al. se evaluó si el Oncotype DCIS *Score* era más útil que los factores clinicopatológicos clásicos para identificar

pacientes con alto riesgo de recaída, en cuyo caso no serían candidatos ideales para administrar una irradiación parcial acelerada (41).

Los resultados del estudio demostraron una asociación estadísticamente significativa entre el DCIS *score* y el riesgo de recaída, mientras que ninguno de los factores clinicopatológicos (edad, estatus menopáusico, grado nuclear, presencia de comedo, necrosis, tamaño, multifocalidad o márgenes) se relacionaban con esta.

A pesar de las limitaciones del estudio (retrospectivo, pocos casos de recaída y tiempo corto de seguimiento), se establece que el Oncotype DCIS *Score* es una herramienta más útil que los factores clinicopatológicos tradicionales a la hora de predecir el riesgo de recaída.

Por tanto, si asumimos que el uso de plataformas es más útil como factor pronóstico que los factores clínicos y patológicos, ¿cambiaría las decisiones de los oncólogos en la práctica clínica habitual? Esta pregunta se ha intentado responder en varios estudios. Shumway et al. realizaron una encuesta en la que se obtuvo como resultado que hasta un tercio de los cirujanos y de los oncólogos radioterápicos solicitarían la plataforma en su práctica clínica habitual (42).

Alvarado et al. llevaron a cabo un estudio en el que observaron un cambio en la recomendación de radioterapia adyuvante hasta en un 31 % de pacientes. La recomendación de no administrarla era un 23 % de ellos (43). Otro estudio similar reportó un cambio en la decisión en un 22 % de oncólogos radioterápicos y casi en un 31 % de los cirujanos (44).

En el estudio prospectivo de cohortes DUCHESS (45) se incluyeron pacientes menores de 45 años con tumores $\leq 2,5$ centímetros y márgenes libres (mayores de 1 milímetro) a las que se aplicaba Oncotype DCIS *Score*. Teniendo en cuenta también factores clinicopatológicos, los oncólogos radioterápicos estimaban la tasa de recaídas locoregionales a los 10 años y, en función de esta, hacían la recomendación de tratamiento con radioterapia adyuvante. El objetivo primario era ver si había cambios en la indicación de radioterapia tras saber el resultado de la plataforma. Pues bien, los resultados demostraron que hasta un 35 % de los oncólogos cambiarían la indicación de administrar radioterapia una vez conocido el resultado de Oncotype DCIS *Score*. En la mayoría de los casos (en concreto, en un 29 %) no administrarían el tratamiento, dado que se identificaron pacientes con muy bajo riesgo de recaída (menos de un 10 % a 10 años) en las que podía obviarse la adyuvancia. La identificación de estas pacientes con muy bajo riesgo de recaída pasó de un 6 % utilizando los factores clinicopatológicos a un 46 % utilizando la plataforma.

También se observó un cambio en las preferencias de los pacientes tras conocer el resultado de la plataforma. La proporción de pacientes que prefería administrarse radioterapia descendió de un 68 % a un 50 % una vez que se dieron a conocer los resultados de Oncotype DCIS *Score*.

Estos resultados ponen de manifiesto que la utilización de plataformas genómicas puede ayudar a desescalar el tratamiento adyuvante de pacientes con carcinoma ductal *in situ* en las que la radioterapia tiene un escaso beneficio en términos de disminución de riesgo de recaída.

COSTE-EFECTIVIDAD

Como se ha expuesto anteriormente, el uso de plataformas genómicas se ha convertido en una herramienta útil para guiar las decisiones terapéuticas en la práctica diaria. Sin embargo, son técnicas habitualmente caras (por encima de los dos mil euros en España y alrededor de tres mil dólares en Estados Unidos). En estudios retrospectivos realizados en Estados Unidos se ha demostrado que el uso de plataformas, tanto en el carcinoma ductal *in situ* como en el invasivo, es más habitual en pacientes con unos ingresos económicos por encima de sesenta y ocho mil dólares, así como en pacientes con seguros privados, jóvenes y blancos (46-48).

Ante el elevado coste económico que puede suponer la utilización masiva de plataformas genómicas, resulta necesario evaluar su rentabilidad.

En un estudio de coste-efectividad realizado por Ral-dow et al. se usó un modelo estadístico para analizar diversas estrategias de tratamiento a dos grupos de pacientes del estudio ECOG E5194 (una cohorte de pacientes con *score* de riesgo bajo/intermedio y otra con *score* de alto riesgo) (49). Los investigadores analizaron no solo el coste de la realización del Oncotype DCIS *Score* y de la radioterapia, sino también los gastos que supondría el tratamiento de una recidiva.

Las estrategias de tratamiento fueron las siguientes:

1. No realizar el *score* ni administrar radioterapia a ningún paciente.
2. No realizar el *score* y solo administrar radioterapia a los pacientes con alto riesgo de recaída según el *score*.
3. Realizar el *score* a aquellos pacientes con tumores de grado intermedio/alto y administrar radioterapia solo a aquellos con resultado de alto riesgo de recaída.
4. Realizar el *score* a todos los pacientes y administrar radioterapia solo a aquellos con resultado de alto riesgo de recaída.
5. No realizar el *score* y administrar radioterapia a todos los pacientes.

Según sus resultados, la única estrategia que resultó coste-efectiva fue la primera (ni realizar el *score* ni administrar radioterapia a ningún paciente). Sin embargo, el modelo estadístico utilizado por los investigadores no tenía en cuenta las preferencias de los pacientes. Si estas se tenían en cuenta, la estrategia más rentable era la última (no realizar el *score* y administrar radioterapia a todos los pacientes).

TABLA II.
COMPARATIVA ENTRE ONCOTYPE DCIS SCORE Y DCISIONRT

<i>Plataforma</i>	<i>Oncotype DCIS Score</i>	<i>DCISonRT</i>
Técnica	Plataforma de 12 genes	Plataforma inmunohistoquímica de 7 biomarcadores
Grupos de riesgo	Bajo: < 39 Intermedio: 39-54 Alto: 55-100	Bajo: 0-3 Alto: 4-10
Información	Riesgo estimado de recaída a 10 años sin radioterapia	Riesgo estimado de recaída a 10 años sin radioterapia y reducción
Uso de factores clinicopatológicos	Edad, tamaño tumoral y año de diagnóstico para calcular el riesgo estimado de recaída	Edad, tamaño tumoral, márgenes y palpación positiva para calcular DCISonRT
Coste	4600 dólares	1010 dólares

Adaptada de Knowlton C, et al. Semin Radiat Oncol 2022.

Por tanto, los autores concluyen que las preferencias del paciente han de tenerse en cuenta cuando existen varias opciones razonables de manejo terapéutico. El paciente ha de saber los beneficios que puede aportar la administración de radioterapia adyuvante, pero también sus efectos secundarios, así como tener en cuenta el miedo a la recurrencia y lo que puede afectar esto a su calidad de vida.

Existe otro estudio en el que se realiza un análisis de coste-efectividad de la plataforma DCISonRT (50). Los resultados son similares a los expuestos previamente en el caso de Oncotype DCIS Score. La única estrategia coste-efectiva era aquella en la que ni se realiza la plataforma ni se administra radioterapia a ningún paciente. La estrategia de realizar la plataforma a todos los pacientes y administrar radioterapia solo a aquellos con alto riesgo fue más coste-efectiva que realizar la plataforma y administrar radioterapia a todos los pacientes, independientemente del resultado.

Kim et al. demostraron que la aplicación de DCISonRT era coste-efectiva en comparación con el uso de factores clinicopatológicos (51) calculando la relación entre el coste de la plataforma y los años ganados ajustados por calidad de vida.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se comparan ambas plataformas (Tabla II), incluyendo el coste de cada una (52).

CONCLUSIÓN

El tratamiento adyuvante del carcinoma ductal *in situ* de mama consiste en la administración de radioterapia y de terapia endocrina en el caso de tumores con receptores hormonales positivos. Sin embargo, existen

pacientes con tumores de bajo riesgo de recaída en los que podría evitarse la administración de tratamientos adyuvantes que no van a aportar ningún beneficio, tan solo posibles efectos secundarios. Las plataformas genómicas se han diseñado para identificar el riesgo individualizado de recaída y, en función de este, guiar en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, son herramientas cuyo papel en el carcinoma ductal *in situ* no está hoy en día claramente establecido, por lo que se necesitan más estudios prospectivos que validen su utilidad.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Pedro Sánchez Rovira
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Jaén
Av. del Ejército Español, 10
23007 Jaén
e-mail: oncopsr@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman La, Miller KD, Sauer AG, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:438-51.
3. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49:751-8.

4. Worni M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma *in situ*. *JNCI* 2015;107(12):DJV263. DOI: 10.1093/jnci/djv263
5. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg*. 2003;186:337-43.
6. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma *in situ*: Fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010:193-6.
7. Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, Janssen H, Laenen A, Patilm S, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma *in situ*: a European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer J* 2014;20:1-7.
8. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:701-10.
9. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, France: World Health Organization 2012.
10. Roka S, Rudas M, Taucher S, Dubsy P, Bachleitner-Hofmann T, Kandioler D, et al. High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:243e247
11. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Ferno M; South Sweden Breast Cancer Group: Cell biological factors in ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001;37:1514e1522.
12. Roka S, Rudas M, Taucher S, Dubsy P, Bachleitner-Hofmann T, Kandioler D, et al. High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:243e247.
13. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996;1;77(11):2267-74. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2267:AID-CNCR13>3.0.CO;2-V
14. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma *in situ*. The LORD study. *Eur J Cancer (Oxford, England)* 2015;51(12):1497-510. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.008
15. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
16. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundrer NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: longterm results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-9.
17. Donker M, Litière S, Weutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *in situ*: 15-years recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4054-9.
18. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma *in situ*: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3613-8.
19. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478-88.
20. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of prospective study of wide excision alone for small lower intermediate-grade ductal carcinoma *in situ* (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):343-50.
21. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma *in situ* comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33(7):709-15.
22. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma *In Situ*: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3574-82.
23. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma *in situ*: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1268-73. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0141
24. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37. DOI: 10.1200/JCO.18.01779
25. DeCensi A, Puntoni M, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, et al. Effect Modifiers of Low-Dose Tamoxifen in a Randomized Trial in Breast Noninvasive Disease. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3576-83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4213
26. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1103507. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;365(14):1361.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer NCCN Guidelines Version 4.2022.
28. Melisko M. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *Women's Oncol Rev* 2005;5(1):45-7.
29. Kim C, Tang G, Pogue-Geile KL, Costantino JP, Baehner FL, Baker J, et al. Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4160-7.
30. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):1-15.
31. Nofech-Mozes S, Hanna W, Rakovitch E. Molecular Evaluation of Breast Ductal Carcinoma *In Situ* with Oncotype DX DCIS. *Am J Pathol* 2019;189(5):975-80. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.12.003
32. Hugues L, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma *in situ* of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5319-24.
33. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):389-98.
34. Bremer T, Whitworth PW, Patel R, Savala J, Barry T, Lyle S, et al. A biological signature for breast ductal carcinoma *in situ* to predict radiotherapy benefit and assess recurrence risk. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5895-901.
35. Weinmann S, Leo MC, Francisco M, Jenkins CL, Barry T, Leesman G, et al. Validation of a Ductal Carcinoma *In Situ* Biomarker Profile for Risk of Recurrence after Breast-Conserving Surgery with and without Radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):4054-63.

36. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, et al. Multigene expression assay and benefit of radiotherapy after breast conservation in ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(4):1-8.
37. Lin CY, Mooney K, Choy W, Yang SR, Barry-Holson K, Horst K, et al. Will oncotype DX DCIS testing guide therapy? A single-institution correlation of oncotype DX DCIS results with histopathologic findings and clinical management decisions. *Mod Pathol* 2018;31(4):562-8. DOI: 10.1038/modpathol.2017.172
38. Knopfmacher A, Fox J, Lo Y, Shapiro N, Fineberg S. Correlation of histopathologic features of ductal carcinoma *in situ* of the breast with the oncotype DX DCIS score. *Mod Pathol* 2015;28(9):1167-73.
39. Komforti M, Badve SS, Harmon B, Lo Y, Fineberg S. Tumour-infiltrating lymphocytes in ductal carcinoma *in situ* (DCIS)-assessment with three different methodologies and correlation with Oncotype DX DCIS Score. *Histopathology* 2020;77(5):749-59. DOI: 10.1111/his.14181
40. Lei RY, Carter DL, Antell AG, Nowels MA, Tole SP, Bennett JP, et al. A Comparison of Predicted Ipsilateral Tumor Recurrence Risks in Patients With Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast After Breast-Conserving Surgery by Breast Radiation Oncologists, the Van Nuys Prognostic Index, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(2):100607. DOI: 10.1016/j.adro.2020.10.020
41. Leonard CE, Tole SP, Turner MP, Bennett JP, Howell KT, Carter DL. Association of the 12-Gene Breast DCIS Score[®] Assay With Local Recurrence in Patients With Ductal Carcinoma *In Situ* Treated on Accelerated Partial Breast Radiotherapy Protocols. *Front Oncol* 2021;11:1-6.
42. Shumway DA, McLeod CM, Morrow M, Li Y, Kurian AW, Sabolch A, et al. Patient Experiences and Clinician Views on the Role of Radiation Therapy for Ductal Carcinoma *In Situ*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(5):1237-45.
43. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma *in situ*: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS scoreTM result. *J Surg Oncol* 2015;111(8):935-40.
44. Manders JB, Kuerer HM, Smith BD, McCluskey C, Farrar WB, Frazier TG, et al. Clinical Utility of the 12-Gene DCIS Score Assay: Impact on Radiotherapy Recommendations for Patients with Ductal Carcinoma *In Situ*. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):660-8.
45. Rakovitch E, Parpia S, Koch A, Grimard L, Soliman H, Stevens C, et al. DUCHESS: an evaluation of the ductal carcinoma *in situ* score for decisions on radiotherapy in patients with low/intermediate-risk DCIS. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188(1):133-9. DOI: 10.1007/s10549-021-06187-7
46. Bhutiani N, Vuong B, Egger ME, Eldredge-Hindy H, McMasters KM, Ajkay N. Evaluating patterns of utilization of gene signature panels and impact on treatment patterns in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Surgery (United States)* 2019;166(4):509-14.
47. Bhutiani N, Egger ME, Ajkay N, Scoggins CR, MarTin 2nd RCG, McMasters KM. Multigene Signature Panels and Breast Cancer Therapy: Patterns of Use and Impact on Clinical Decision Making. *J Am Coll Surg* 2018;226(4):406-12.
48. Kozick Z, Hashmi A, Dove J, Hunsinger M, Arora T, Wild J, et al. Disparities in compliance with the Oncotype DX breast cancer test in the United States: A National Cancer Data Base assessment. *Am J Surg* 2018;215(4):686-92.
49. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost effectiveness of the Oncotype DX DCIS Score for guiding treatment of patients with ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2016;34(33):3963-8.
50. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Punglia RS. Cost effectiveness of DCISionRT for guiding treatment of ductal carcinoma *in situ*. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(2):2019-21.
51. Kim H, Vargo JA, Smith KJ, Beriwal S. Cost-Effectiveness Analysis of Biological Signature DCISionRT Use for DCIS Treatment. *Clin Breast Cancer* 2021;21(3):e271-8. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.10.007
52. Knowlton CA, Jiménez RB, Moran MS. Risk Assessment in the Molecular Era. *Semin Radiat Oncol* 2022;32(3):189-97. DOI: 10.1016/j.semradonc.2022.01.005

Estado actual del papel de la radioterapia en el carcinoma ductal *in situ* de mama

AMPARO GÓNZALEZ SANCHÍS, CARMEN GARCÍA MORA

Servicio de Oncología Radioterápica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). Valencia

RESUMEN

La irradiación de toda la mama (WBRT) tras la escisión quirúrgica reduce sustancialmente las tasas de recidiva del tumor en la mama ipsilateral, incluso en pacientes con lesiones de pequeño tamaño o bajo grado de carcinoma ductal *in situ* (CDIS). En los últimos años el empleo de esquemas de tratamiento hipofraccionados ha demostrado ser igual de efectivo. Ha obtenido tasas de control locorregional y de supervivencia similares, pero con menores efectos adversos, tanto agudos como tardíos. Actualmente, el fraccionamiento estándar de 40 Gy en 15 fracciones y el ultrahipofraccionamiento de 26 Gy en 5 fracciones son los esquemas recomendados para la irradiación mamaria en el CDIS. Los efectos tóxicos de la radioterapia de la mama con estos fraccionamientos son muy poco frecuentes. Las modernas técnicas de radioterapia, con los avances tecnológicos en la planificación y en la administración del tratamiento, han conseguido reducir al mínimo la irradiación de los órganos de riesgo, optimizando la distribución de dosis y mejorando los resultados y la calidad de vida de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Tratamiento conservador de mama. Radioterapia. Hipofraccionamiento. Ultrahipofraccionamiento.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una afección no invasiva que se relaciona con el cáncer invasivo o evoluciona hasta convertirse en cáncer invasivo, con frecuencia y tiempo variables (1).

ABSTRACT

Whole breast irradiation (WBRT) after surgical excision substantially reduces tumor recurrence rates in the ipsilateral breast, even in patients with small lesions or low-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). In recent years, the use of hypofractionated treatment schemes has proven to be equally effective, obtaining similar rates of locoregional control and survival, but with fewer adverse effects, both acute and late. Currently, the standard fractionation of 40 Gy in 15 fractions and the ultrahypofractionation of 26 Gy in 5 fractions are recommended schemes for breast irradiation in DCIS. The toxic effects of radiotherapy of the breast with these fractionations are very rare. Modern radiotherapy techniques, with technological advances in treatment planning and administration, have managed to minimize irradiation of organs at risk, optimizing dose distribution and improving patient outcomes and quality of life.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Breast conservative treatment. Radiotherapy. Hypofractionation. Ultrahypofractionation.

Se ha observado un aumento considerable en la incidencia del cáncer de mama en estadios precoces, en especial del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) después de la adopción de programas generalizados de detección con mamografía en los Estados Unidos y en el Reino Unido (2).

Actualmente, el CDIS representa cerca del 20 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer de mama.

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En el pasado, el tratamiento habitual del CDIS fue la mastectomía (3). La justificación para la mastectomía incluía una incidencia del 30 % de enfermedad multicéntrica, una prevalencia del 40 % de tumor residual en la mastectomía después de una escisión amplia sola y una incidencia del 25 al 50 % de recidiva en la mama después de una operación quirúrgica limitada al tumor palpable. El 50 % de estas recidivas eran carcinomas invasivos (3,4). Debido a que la cirugía conservadora combinada con radioterapia (RT) de mama ha demostrado su eficacia para el carcinoma invasivo, este abordaje conservador se extendió al CDIS.

Además, el tratamiento conservador proporciona una mejor calidad de vida a las pacientes, aspecto que se ha relacionado directamente con la supervivencia global.

Por otro lado, las mastectomías tienden a ser cada vez menos agresivas. Incluso llegan a realizarse con conservación de la piel de la mama (mastectomía ahoradora de piel), lo que incrementa el riesgo de dejar tejido mamario viable susceptible de albergar recidivas tumorales.

No hay indicación para la linfadenectomía axilar en el CDIS. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) tampoco está indicada en la mayor parte de estos pacientes. Solo se realiza en CDIS de gran tamaño o con alto grado nuclear, ya que estos casos son más proclives a asociar focos de microinvasión que podrían diseminarse a los ganglios linfáticos regionales.

RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Para determinar si la cirugía conservadora y la radioterapia eran abordajes razonables para el tratamiento del CDIS, el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) y la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) llevaron a cabo por separado dos ensayos aleatorizados de mujeres diagnosticadas de CDIS localizado con márgenes quirúrgicos negativos después de una biopsia por escisión que se aleatorizaron para recibir RT de la mama (50 Gy) o para no recibir tratamiento adicional con RT (5,6).

En el ensayo NSABP-B-17 la tasa general de recidiva tumoral en la mama se redujo de 31,7 a 15,7 % cuando se administró radioterapia ($p < 0,005$), la radioterapia redujo la presentación de cáncer invasivo de 16,8 a 7,7 % ($p = 0,001$) y la recidiva de CDIS de 14,6 a 8,0 % ($p = 0,001$) (5,7). En el ensayo EORTC-10853 la tasa ge-

neral de recidiva tumoral en la mama se redujo del 26 al 15 % ($p < 0,001$), con una disminución efectiva similar de las tasas de recidiva invasiva (del 13 al 8 %, $p = 0,065$) y no invasiva (del 14 al 7 %, $p = 0,001$) (6,8). Los resultados de los ensayos NSABP-B-17 y EORTC-10853 y de otros dos ensayos se incluyeron en un metaanálisis en el que se demostró una reducción en todos los episodios de mama ipsilateral ($p < 0,00001$), recidiva invasiva ipsilateral ($p = 0,001$) y recidiva de CDIS ipsilateral ($p = 0,03$) (9).

El tratamiento conservador de cáncer de mama (BCT), definido como la extirpación quirúrgica del tumor primario con margen de seguridad del tejido sano circundante seguida de radioterapia en toda la mama (WBRT), obtiene como resultado unas tasas de supervivencia a largo plazo por causas específicas de más del 95 % para mujeres con carcinoma ductal *in situ* (DCIS), como se ha demostrado tanto en ensayos aleatorizados (10) como en estudios observacionales (11,12). Un margen de seguridad de 2 mm se considera el estándar adecuado en estas pacientes, aunque debe valorarse clínicamente la necesidad de una cirugía adicional en pacientes con márgenes negativos < 2 mm (13). La realización de WBRT tras la escisión quirúrgica reduce sustancialmente las tasas de recurrencia del tumor de mama ipsilateral, incluso en pacientes con lesiones de pequeño tamaño o bajo grado de CDIS (10,14).

En un ensayo aleatorizado se encontró que el 13,4 % de las mujeres con CDIS que se sometieron a una sola tumorectomía presentaron cáncer de mama invasivo ipsilateral a los 90 meses en comparación con el 3,9 % de las mujeres tratadas con tumorectomía y RT (5). Asimismo, se ha descrito que la mortalidad por cáncer en las mujeres diagnosticadas de CDIS que recibieron tratamiento resultó más baja que la de la población general de la misma edad (15,16).

La mayoría de las mujeres con CDIS son candidatas para cirugía conservadora excepto en algunos casos, en los que puede requerirse una mastectomía debido a la extensión del DCIS.

En la enfermedad de Paget la mastectomía se ha considerado el tratamiento de elección. Sin embargo, también existe la posibilidad de realizar un tratamiento conservador (17). Hoy en día debe tratarse según las características del tumor subyacente. No es una contraindicación para la cirugía conservadora de la mama, pero debe extirparse el complejo areola-pezones.

RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL

El objetivo principal de la radioterapia adyuvante es erradicar la enfermedad residual y, de esta forma, reducir la recidiva local (18).

Tradicionalmente, la radioterapia a administrar tras el tratamiento quirúrgico conservador de la mama incluía la glándula mamaria en su totalidad. La dosis de 50 Gy, con un fraccionamiento de 180-200 cGy por sesión, era la que se aceptaba como estándar. En caso de márgenes afectos y si se rechazaba la rescisión, tendría sentido la sobreimpresión focalizada del lecho tumoral (*boost*) con dosis de 10-16 Gy (19). También se recomienda aumentar la dosis en el lecho tumoral para evitar la recidiva en los casos con áreas más grandes de CDIS, márgenes < 2 mm o presencia de comedonecrosis.

Este fraccionamiento tradicional de la RT se ha reemplazado en los últimos años por los hipofraccionamientos.

Durante las dos últimas décadas el empleo de esquemas de tratamiento hipofraccionados ha demostrado ser igual de efectivo. Ha obtenido tasas similares de control locorregional y de supervivencia, pero con menores efectos adversos, tanto agudos como tardíos (20-22).

El esquema hipofraccionado consiste en administrar 40 Gy en 15 fracciones diarias de 2,67 Gy 5 veces a la semana durante 3 semanas (frente a las 5-6 semanas tradicionales). Actualmente es el fraccionamiento estándar en el tratamiento de la mama.

Recientemente han entrado en vigor, y han demostrado que no son inferiores respecto al fraccionamiento estándar de 40 Gy en 15 fracciones, el hipofraccionamiento acelerado (23) y el ultrahipofraccionamiento. Este último reduce la dosis total a 26 Gy en 5 fracciones de 5,2 Gy administradas en 1 semana con similar tolerancia tardía pero menos efectos adversos agudos. Desde 2021 el hipofraccionamiento acelerado ya se considera el tratamiento estándar para la irradiación de la mama en el Reino Unido (24).

La European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) recomienda también los hipofraccionamientos como estándares para la irradiación mamaria en el CDIS (25) y en el cáncer de mama invasivo precoz.

Los esquemas de tratamiento acortados (hipofraccionado y ultrahipofraccionado) ofrecen una mejor tolerancia y un aumento en la comodidad y en la calidad de vida de las pacientes.

Por otro lado, las modernas técnicas de radioterapia, actualmente empleadas de manera estándar, han asociado

una significativa reducción en los efectos adversos y una mejor tolerancia.

Con el fin de minimizar la dosis recibida por los pulmones y el corazón, puede recurrirse a técnicas de RT como *deep inspiration breath hold* (DIBH), *active-breathing control* (ABC), posicionamiento en prono, sincronización respiratoria (*respiratory gating*) o protección con colimación multiláminas (CML).

El volumen mamario debe ser definido y cubierto por el 95 % de la dosis prescrita en al menos el 95 % de toda la mama. Los planes y las técnicas de tratamiento deben individualizarse después de considerar diversos factores, incluidos las características del tumor, la anatomía del paciente y las comorbilidades (26).

La irradiación parcial de la mama (PBI) ha demostrado ser una alternativa en pacientes seleccionadas de acuerdo a los criterios establecidos por la ASTRO (American Society for Radiation Oncology). En pacientes con CDIS puede realizarse cuando el tamaño es inferior a 3 cm, son de bajo grado (G I-II) y tienen márgenes de resección de más de 3 mm (27).

¿PUEDE OMITIRSE LA RADIOTERAPIA?

Para identificar un grupo de pacientes de pronóstico favorable a quienes pudiera omitírsele la radioterapia posoperatoria se formularon de manera retrospectiva varios sistemas de estadificación patológica, pero no hubo consenso en cuanto a las recomendaciones (28,29).

El índice pronóstico de Van Nuys (VNPI) cuantifica los factores pronósticos para la recidiva local (RL) en las pacientes con DCIS teniendo en cuenta el tamaño del tumor, la amplitud de los márgenes, el grado histológico y la edad de la paciente (Tabla I). Identifica 3 subgrupos de pacientes según la puntuación del VNPI: de 4 a 6 puntos, de 7 a 9 puntos y de 10 a 12 puntos, con porcentajes de recidivas del 1, del 20 y del 50 %, respectivamente, para la indicación de RT posoperatoria. No obstante, hay que tener en cuenta que VNPI no se ha validado prospectivamente. El índice pronóstico de Van Nuys se utilizó para análisis y revisiones retrospectivas no controladas y, por tanto, sujetas a sesgo de selección.

TABLA I.
ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS MODIFICADO (VNPI)

Puntuación	1	2	3
Tamaño tumoral	≤ 15 mm	16-40 mm	> 40 mm
Estado de los márgenes quirúrgicos	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Clasificación patológica	Grado 1 / 2 sin necrosis	Grado 1 / 2 con necrosis	Grado 3
Edad	> 60 años	40-60 años	< 40 años

En el ensayo clínico prospectivo del NSABP-B-17 no se identificó ningún subgrupo de pacientes que no se beneficiara de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora de mama en el tratamiento del CDIS (5,9,30). En una revisión sistemática de 4 ensayos aleatorizados se confirmó el beneficio de la administración de radioterapia (10). En otro ensayo del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-9804) se comparó cirugía con conservación y tamoxifeno ± radioterapia en pacientes con CDIS de riesgo bajo. Al cabo de una mediana de seguimiento de 7 años, la tasa de fracaso local ipsilateral observada fue baja (6,7 %), pero disminuyó significativamente al añadir la radioterapia (0,9 %) (14).

TOXICIDAD Y COMPLICACIONES

Los avances tecnológicos en la planificación y en la administración de la RT, utilizando la planificación 3D por TC para minimizar la irradiación de los órganos de riesgo y optimizar la distribución de dosis, mejora los resultados del tratamiento del cáncer de mama.

Los efectos adversos de la radioterapia de la mama actualmente son poco frecuentes y se reducen al mínimo con las técnicas modernas de administración del tratamiento, asociadas a una delimitación y a una planificación cuidadosa del volumen a irradiar.

La más frecuente es una reacción cutánea aguda secundaria a la RT (radiodermatitis), que en mayor o menor grado suele producirse en la irradiación mamaria, habitualmente de bajo grado, G1 (eritema leve o descamación seca) o G2 (eritema moderado).

La radioterapia del CDIS no asocia linfedema del brazo, ya que no incluye irradiación ganglionar adyuvante.

La manifestación clínica de afectación pulmonar es infrecuente cuando se irradia solo la mama tras cirugía conservadora. Existe una correlación entre la incidencia de complicaciones pulmonares y el aumento del volumen del pulmón irradiado que recibe > 20 Gy (31). Las técnicas modernas de radioterapia reducen al mínimo la irradiación pulmonar que recibe esta dosis.

A nivel cardíaco, las técnicas de radioterapia introducidas en la década de los ochenta del siglo xx redujeron la irradiación cardíaca y se observó una clara disminución de la toxicidad (32,33). En un análisis de los datos del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) de 1973 a 1989 en el que se revisó el número de muertes por enfermedad isquémica cardíaca en mujeres que recibieron RT de la mama izquierda, se observó que desde 1980 no se produjo un aumento en la tasa de muertes (34,35). Actualmente, el tejido cardíaco puede quedar completamente excluido del tratamiento con la utilización de técnicas de control respiratorio o con la técnica de tratamiento con la paciente en decúbito prono.

RADIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con receptores hormonales positivos son candidatas a recibir tratamiento hormonal. Aproximadamente el 75 % de las lesiones de CDIS expresan receptor de estrógeno o de progesterona (36). Administrar HT adyuvante durante 5 años disminuye de forma sustancial el riesgo de recidiva locorregional, la recidiva a distancia, el cáncer de mama contralateral y la muerte por cáncer de mama.

En el CDIS, la recomendación actual es tratar con tamoxifeno a las pacientes intervenidas con este diagnóstico. Esta recomendación se basa en el estudio del NSABP-B24 (37), en el que se demostró que el tamoxifeno reducía la posibilidad de recaída en la mama ipsilateral, tanto infiltrante como no infiltrante, y además reducía la probabilidad de cáncer de mama contralateral. El análisis retrospectivo de los datos de este estudio demostró solo el beneficio para las pacientes con receptores hormonales positivos. Actualmente la duración aconsejada del tratamiento es de 5 años. Dados la falta de evidencia científica del beneficio de administrar tamoxifeno en términos de supervivencia y los efectos secundarios que puede conllevar la medicación, la decisión de pautarlo debe de hacerse con la paciente tras haberla informado de los riesgos y de los beneficios del fármaco.

La secuencia óptima de administración del tamoxifeno permanece aún poco definida. Los estudios preclínicos realizados sugieren que la administración de tamoxifeno concurrente con la radioterapia puede producir una interacción negativa y disminuir la eficacia de la radioterapia, ya que el tamoxifeno hace que las células se detengan en fases del ciclo celular más radioresistentes (fases G0 y G1), lo que favorece la reparación del daño y disminuye la muerte celular inducida por la radioterapia. Por otro lado, se ha observado que la administración de tamoxifeno produce una mayor fibrosis pulmonar y del tejido celular subcutáneo, probablemente relacionada con un aumento en la concentración del factor de transformación del crecimiento β (TGF- β) y, por tanto, peor resultado estético cuando se administra en pacientes que reciben radioterapia frente a las pacientes que han sido irradiadas sin recibir tamoxifeno. Otros estudios no han confirmado estos hallazgos, pero dado que no existe evidencia alguna que demuestre mejoría en los resultados clínicos con el empleo concurrente de radioterapia y tamoxifeno, en la práctica habitual se aconseja su utilización secuencial y comenzar el tamoxifeno al finalizar la irradiación mamaria.

Los inhibidores de la aromatasas (IA) han demostrado cierta ventaja frente al tamoxifeno en la supervivencia libre de enfermedad en mujeres posmenopáusicas. No obstante, algunos estudios han apuntado un posible efecto radiosensibilizante en la administración concurrente, por lo que aún no se ha establecido la secuencia aconsejable de utilización de IA y radioterapia.

En el ensayo doble ciego NSABP-B35, 3104 mujeres posmenopáusicas con CDIS tratadas con cirugía conservadora y radioterapia se aleatorizaron para recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno o con inhibidores de la aromatasa (anastrozol). El uso de anastrozol se relacionó con una incidencia significativamente menor de episodios de cáncer de mama, pero no mejoró la supervivencia (38). En el ensayo Second International Breast Cancer Intervention Study (IBIS II DCIS [NCT00078832]) se inscribieron 2980 mujeres posmenopáusicas en una comparación doble ciego entre tamoxifeno y anastrozol como tratamiento adyuvante. Todas las mujeres habían sido sometidas a cirugía conservadora y el 71 % recibió radioterapia (39). No se encontró diferencia en la tasa de recidiva del cáncer de mama a favor del anastrozol ni diferencia en la supervivencia.

La decisión de pautar hormonoterapia ante el diagnóstico de CDIS requiere de un minucioso consentimiento informado a la paciente sobre los posibles beneficios y los efectos secundarios de cada fármaco.

CONTROL LOCAL Y SUPERVIVENCIA

TRAS LA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Es importante realizar un seguimiento a las pacientes tratadas con cirugía conservadora y RT porque la detección precoz de una recidiva local puede permitir otra exéresis local amplia o una mastectomía, sin comprometer significativamente la supervivencia global de la paciente.

Las recidivas ipsilaterales en pacientes con DCIS generalmente se detectan en las mamografías de control. Por esta razón, debe programarse una mamografía a los 12 meses del tratamiento inicial y sucesivamente una vez al año. Puede recurrirse a la resonancia magnética en caso de duda, especialmente en pacientes jóvenes con tejido mamario denso y predisposiciones genéticas o familiares. El riesgo de recidiva del CDIS disminuye con la edad (40).

En pacientes seleccionadas, las recidivas locales del CDIS pueden ser candidatas para una segunda cirugía conservadora y radioterapia (PBI). El enfoque clínico de la recidiva local dependerá, en última instancia, de sus características.

Las pacientes con CDIS recidivado tras tratamiento conservador tienen un pronóstico excelente. La recidiva a carcinoma infiltrante después de una cirugía conservadora de mama por CDIS tiene un pronóstico similar al cáncer de mama precoz.

Las metástasis a distancia en ausencia de recaída regional son inusuales en el CDIS.

Según las guías de seguimiento de la American Society of Clinical Oncology, un seguimiento más intensivo debe limitarse a pacientes con cáncer de mama de alto riesgo y especialmente a aquellas que participan en ensayos clínicos aleatorizados.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Amparo González Sanchís
Servicio de Oncología Radioterápica
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV)
Av. de les Tres Creus, 2
46014 Valencia
e-mail: gonzalez_dessan@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma *in situ* September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):161-9.
2. Johnson A, Shekhdar J. Breast cancer incidence: what do the figures mean? *J Eval Clin Pract* 2005;11(1):27-31.
3. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Gisvold JJ. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Intern Med* 1997;127(11):1013-22. DOI: 10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00013
4. Burnstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41. DOI: 10.1056/NEJMra031301
5. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441-52. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.441
6. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeek I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1366
7. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ*: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.
8. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma *in situ*: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet* 2000;355(9203):528-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06341-2
9. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000563.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):162-77. DOI: 10.1093/jncimonographs/Igq039
11. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*. *JAMA Oncol* 2015;1:888-96. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2510

12. Worni M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv263. DOI: 10.1093/jnci/djv263
13. Morrow M, Van Zee K, Solin LJ, Houssami N, Chávez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in Ductal Carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2016;34(33):4040-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3573
14. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch e, Smith BL, et al. RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma *in situ* comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33(7):709-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9029
15. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma *in situ* of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160(7):953-8. DOI: 10.1001/archinte.160.7.953
16. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016;375(15):1438-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1600249
17. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13859-7
18. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
19. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87. DOI: 10.1056/NEJMoa010874
20. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, Roses DF, Guth A, Rosenstein BS, et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2236-42.
21. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260
22. Moran MS, Truong PT. Hypofractionated radiation treatment for breast cancer: The time is now. *Breast J* 2020;26:47-54.
23. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10237):1613-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6
24. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation. *Clin Oncol* 2021;33(7):430-9. DOI: 10.1016/j.clon.2021.04.016
25. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Nader Marta G, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23(1):e21-e31. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8
26. Smith BD, Bellon JR, Blitzaubau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145-52. DOI: 10.1016/j.ppro.2018.01.012
27. Correa C, Harris EE, Leonard MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-9. DOI: 10.1016/j.ppro.2016.09.007
28. Page DL, Lagios MD. Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 1995;75(6):1219-22(discussion 1223-7).
29. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2267::AID-CN-CR13>3.0.CO;2-V
30. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<429::aid-cncl11>3.0.co;2-y
31. Lind P, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68:199-210. DOI: 10.1023/a:1012292019599
32. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999;354(9188):1425-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02245-x
33. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1374-9. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1374
34. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):419-24. DOI: 10.1093/jnci/dji067
35. Harris EER, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4100-6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1037
36. Hird RB, Chang A, Cimmino V, Diehl K, Sabel M, Kleer C, et al. Impact of estrogen receptor expression and other clinicopathologic features on tamoxifen use in ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 2006;106(10):2113-8. DOI: 10.1002/cncr.21873
37. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9
38. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma *in situ* undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X
39. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma *in situ* (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021):866-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0
40. Cronin PA, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Impact of age on risk of recurrence of ductal carcinoma *in situ*: outcomes of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2816-24. DOI: 10.1245/s10434-016-5249-5

Cirugía del carcinoma ductal *in situ* de mama

ELSA PERTEJO MUÑOZ

*Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid.
Hospital Viamed Virgen de la Paloma. Madrid*

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama es una entidad frecuente desde la instauración de mamografías de cribado. El objetivo del tratamiento es evitar el desarrollo de un carcinoma invasivo realizando tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora o mastectomía) y valorando la radioterapia y el tratamiento endocrino adyuvante posterior. La biopsia selectiva del ganglio centinela se realiza en casos de alto riesgo o asociada a mastectomía. El objetivo es conseguir márgenes libres de enfermedad para disminuir el riesgo de recaída, que como carcinoma invasivo puede darse hasta en el 50 % de los casos. Las técnicas oncoplasticas en cirugía conservadora pueden conseguir resecciones grandes con muy buenos resultados. La mastectomía por CDIS se indica en tumores grandes si hay margen afecto tras resección y ampliaciones posteriores y en casos de contraindicación para la radioterapia o por deseo de la paciente. Actualmente se realizan mastectomías ahorradoras de piel o ahorradoras de piel y areola.

PALABRAS CLAVE: Márgenes. Cirugía conservadora. Biopsia selectiva de ganglio centinela. Mastectomía ahorradora de piel y de piel y areola.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama se define como la proliferación de células epiteliales malignas dentro del sistema ductal y se considera un precursor del cáncer invasivo (1).

Representa una entidad frecuente desde la instauración de programas de cribado mediante mamografía para el diagnóstico precoz de cáncer de mama (20 %) (2).

ABSTRACT

Carcinoma in situ of the breast (DCIS) is a frequent disease since the introduction of screening mammography programmed. The goal of therapy is to prevent the development of invasive breast cancer, performing breast-conserving surgery or mastectomy and considering radiotherapy and adjuvant endocrine therapy. A sentinel lymph node biopsy takes place in high-local recurrence patients or with mastectomy. The surgical goal is to get free margins to reduce local recurrence, which can develop as an invasive cancer in 50 % cases. Oncoplastic techniques in breast-conserving surgery can obtain wide resections with great results. Mastectomy in DCIS is indicated in extensive lesions, involved margin after lumpectomy, contraindicated radiotherapy or patient preference. Recently skin-sparing or skin and nipple-sparing mastectomy techniques are indicated.

KEYWORDS: Margins. Breast-conserving surgery. Sentinel lymph node biopsy. Skin-sparing or skin and nipple-sparing mastectomy techniques.

Solo representa el 5 % de los casos diagnosticados por la presencia de síntomas. El objetivo del tratamiento es evitar el desarrollo de un carcinoma invasivo (3). Esto incluye tratamiento quirúrgico y la posibilidad de radioterapia y de tratamiento endocrino adyuvante. Tras cirugía conservadora se indica radioterapia adyuvante, excepto en algunos casos de pacientes seleccionados de bajo riesgo. La biopsia selectiva del ganglio centinela se realiza en casos de alto riesgo o si se realiza una mastec-

tomía debido a la imposibilidad para realizarla después si estuviera indicada tras el resultado anatomopatológico.

El tratamiento quirúrgico consiste en cirugía conservadora o mastectomía. La cirugía conservadora consiste en tumorectomía (mastectomía parcial) casi siempre seguida de radioterapia adyuvante. En general un 60-70 % de pacientes son tratadas mediante cirugía conservadora con o sin radioterapia posterior, por su menor morbilidad y compromiso estético (2,4).

TRATAMIENTO MEDIANTE CIRUGÍA CONSERVADORA

Es el método de elección siempre que sea posible la resección completa de la lesión con márgenes negativos y buen resultado cosmético. En primer lugar, es importante el marcaje prequirúrgico de la lesión con los métodos habituales de localización de lesiones no palpables, diferentes según el centro. Si hay duda sobre resección completa de microcalcificaciones, debe realizarse una mamografía previa a la radioterapia (5,6).

La biopsia selectiva del ganglio centinela no se realiza de rutina. Se omite si es posible para minimizar la morbilidad, ya que se trata de una lesión preinvasiva. Solo se realiza si se cumplen los criterios consensuados, ya que, si se identifica un tumor invasivo tras la cirugía, es posible la realización de la técnica en un segundo tiempo. No debe realizarse de rutina en CDIS de bajo grado, grado intermedio, CDIS de alto grado menores de 20 mm ni en CDIS puros identificados anatomopatológicamente tras su escisión quirúrgica (7-10).

Sin embargo, la cirugía conservadora se relaciona con una mayor tasa de recurrencia local, a pesar del riesgo de mortalidad atribuible al CDIS, inferior al 1 % a 10 años (1). La mitad de las recurrencias locales se presentan como carcinomas invasivos, lo que aumenta el riesgo de mortalidad (1). La cirugía conservadora puede realizarse de forma segura si se consiguen márgenes libres adecuados, con un importante beneficio cosmético y en la calidad de vida. Si esto no es posible, debe optarse por la realización de mastectomía. En general, la recurrencia local tras mastectomía representa un 1 % (2).

CRITERIOS PARA LA INDICACIÓN DE CIRUGÍA CONSERVADORA

- Enfermedad uni- o multifocal (en el mismo cuadrante). La multicentricidad es una contraindicación relativa (11).
- Cantidad de resección aceptable desde el punto de vista cosmético (el tamaño posible para una cirugía conservadora depende del volumen total de la mama).
- Márgenes negativos. Si los estudios de imagen muestran poca distancia a piel o fascia, debe incluirse en la tumorectomía (12,13).

Es importante evaluar cuidadosamente los estudios de imagen de forma preoperatoria y valorar especialmente la presencia de microcalcificaciones en la mamografía y la distancia a piel, al complejo areola-pezones (CAP) y a la fascia muscular del pectoral mayor, que generalmente se realiza con la resonancia nuclear magnética (RNM). Los CDIS se visualizan peor en los estudios de imagen, lo que puede llevar a subestimar el tamaño tumoral y aumentar el riesgo de resecciones incompletas (14).

La responsabilidad del cirujano consiste en obtener márgenes libres de enfermedad para disminuir el riesgo de recaída, sea cual sea la técnica que utilice. En la cirugía del carcinoma invasivo se considera margen libre la ausencia de tinta en el borde de la pieza quirúrgica. En la presencia de un CDIS se acepta un margen de 2 mm como óptimo si es posible dada su diferencia en el patrón de crecimiento y la ausencia de tratamiento sistémico posterior cuando se plantea cirugía conservadora y radioterapia posterior. Un margen mayor de 2 mm no ofrece beneficio en estos casos. La muestra puede presentar alteración debido a la compresión si se ha realizado estudio de imagen de la pieza. Además, el margen negativo no garantiza la ausencia de tumor en el resto de la mama, por lo que se indica radioterapia posterior en la mayor parte de los casos tras cirugía conservadora (15,16).

El marcaje de la pieza quirúrgica para el patólogo es crucial. Una dificultad importante para la evaluación de la pieza es el patrón discontinuo de crecimiento, que se objetiva en el 40 % de los casos, lo que puede interpretarse como margen libre, lo que deja la enfermedad residual más allá del margen y aumenta el riesgo de recaída (17,18).

El riesgo de recaída se afecta por múltiples factores, como la edad al diagnóstico, la presencia de síntomas, el tamaño tumoral y la presencia de necrosis. El CDIS multicéntrico es poco habitual, pero la presencia de CDIS extenso es frecuente. No todas las pacientes reciben radioterapia ni hormonoterapia posterior para evitar el riesgo de recaída.

La decisión de ampliar márgenes tras una primera cirugía con márgenes inferiores a 2 mm debe ser individualizada sobre cada caso, ya que no hay consenso en la literatura y la medición del margen es una ciencia inexacta y dependerá del volumen, del grado tumoral, de la edad, del impacto cosmético, de la expectativa de vida y de la tolerancia de la paciente al riesgo de recaída. Un margen inferior a 2 mm no es indicación de mastectomía. La valoración también ha de tener en cuenta si el CDIS presenta focos de microinvasión o se asocia a carcinoma invasivo. En el caso de focos de microinvasión, el comportamiento del tumor es similar a un CDIS, mientras que, en presencia de un carcinoma invasor, este marca la actitud a seguir (4).

Desde el uso de técnicas de remodelación oncoplastica en cirugía conservadora pueden conseguirse resecciones grandes sin una repercusión nociva en el resultado estético y con muy buenos resultados y gran satisfacción

por las pacientes (18,19). Utilizando técnicas de cirugía plástica es posible aumentar la resección de tejido hasta en un 20 %, lo que tiene un impacto en la cantidad de reintervenciones para el aumento de márgenes. Las técnicas oncoplásticas aumentan la posibilidad de cirugía conservadora en pacientes que de otro modo serían candidatas a mastectomía (20,21). Desde el uso de oncoplastia en cirugía conservadora puede obviarse la mastectomía en muchos casos de tumores multifocales y en casos seleccionados de tumores multicéntricos (22).

Existen varios patrones basados en técnicas de reducción de mamas. La decisión del patrón a realizar dependerá de la localización del tumor y de la habilidad y de la preferencia del cirujano y debe informarse a la paciente de los riesgos inherentes a su realización (Figs. 1-16).

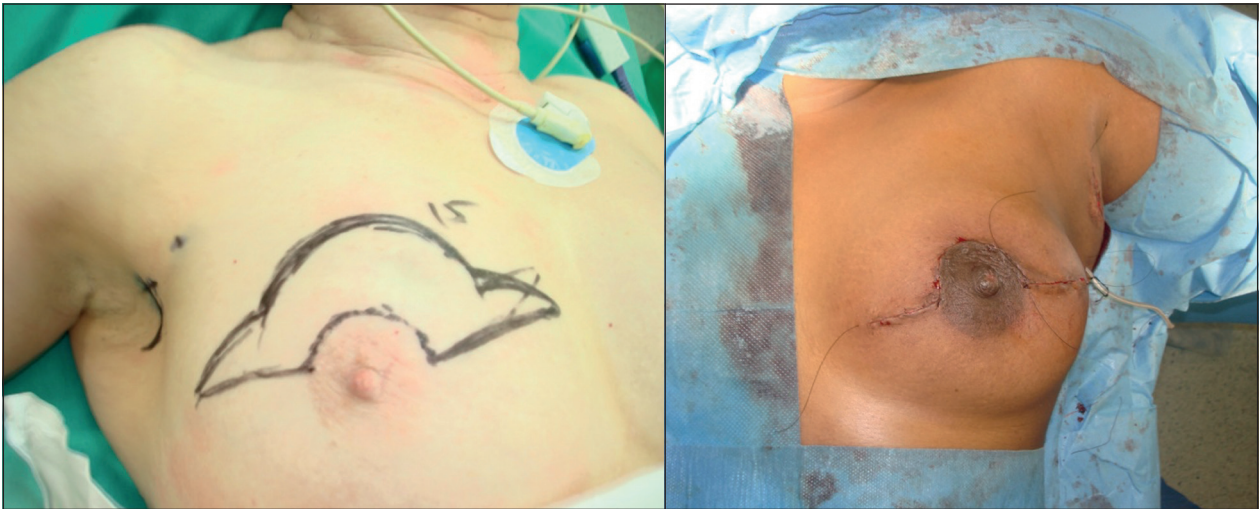
La radioterapia puede omitirse en pacientes seleccionadas de bajo riesgo de recaída (edad avanzada, comorbilidades severas o focos pequeños de CDIS de bajo grado con márgenes negativos amplios). El fin de la radioterapia es reducir un 50 % el riesgo de recaída local. No tiene impacto en la recaída a distancia o en la reducción de mortalidad.

El tratamiento de una paciente con recaída local depende de la extensión, de la localización y de la cirugía previa. Tras la cirugía conservadora y la radioterapia posterior, casi siempre se indicará mastectomía por la radioterapia previa, excepto en casos seleccionados sin radioterapia anterior, irradiación parcial de la mama o largo tiempo desde la radioterapia (al menos 10 años), en los que podrá valorarse una nueva cirugía conservadora. También tras una mastectomía se realizará la cirugía conservadora sobre la zona de la recaída en el colgajo y se valorará la necesidad de radioterapia posterior (23).

Si la recaída es un carcinoma invasor se tratará siguiendo los criterios habituales para dicha entidad.

TRATAMIENTO MEDIANTE MASTECTOMÍA

La mastectomía por CDIS se indica en el caso de tumores grandes o por la presencia de margen afecto tras la resección y ampliaciones posteriores.



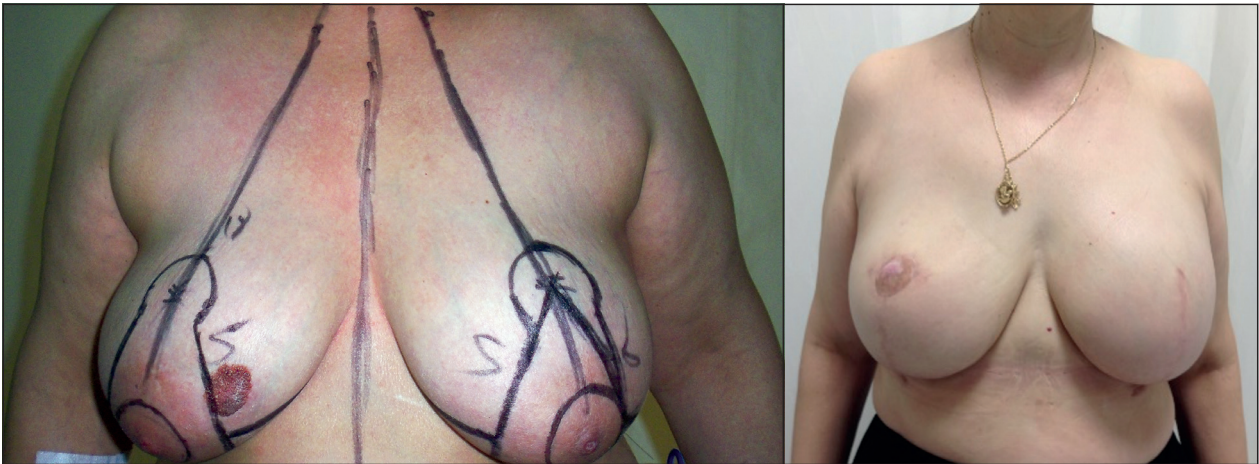
Figs. 1 y 2. Patrón horizontal o en alas de murciélago.



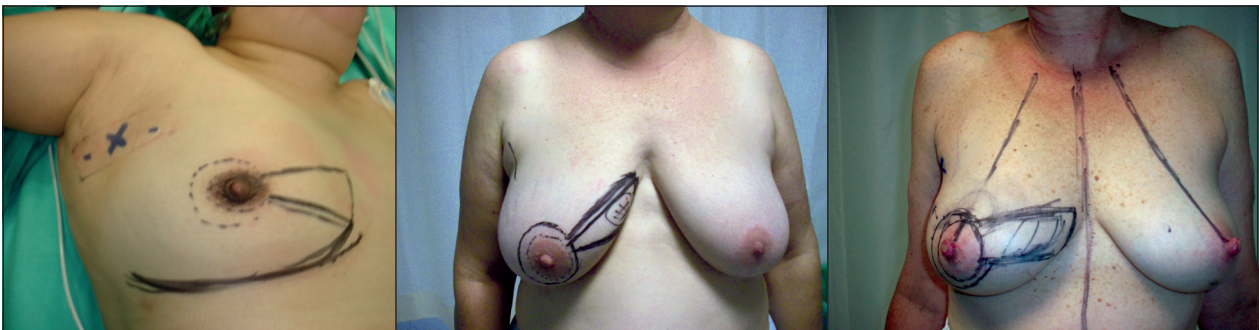
Figs. 3-5. Patrón de Lejour.



Figs. 6-9. Patrón de Wise.



Figs. 10 y 11. Patrón de Wise con exéresis de CAP.



Figs. 12-14. Patrón de rotación interna.



Figs. 15 y 16. Técnica de Grisotti tras exéresis de CAP.

También en casos de contraindicación para la radioterapia o por deseo de la paciente. En el caso de mastectomía es rara la indicación de radioterapia posterior. Las recurrencias tras una mastectomía deben atribuirse a la presencia de carcinoma invasor no diagnosticado, a márgenes inadecuados o a la presencia de tejido mamario residual. Las pacientes con CDIS son candidatas a cirugía reconstructiva, preferentemente inmediata (24). El riesgo de carcinoma invasor o CDIS en mama contralateral es de un 1 % anual (mayor en pacientes de alto riesgo genético), por lo que puede plantearse la mastectomía contralateral en algunos casos, a pesar de no estar aprobado el beneficio en supervivencia. En el caso de una mastectomía bilateral, el tratamiento endocrino no tiene ningún papel. La radioterapia tras una mastectomía en CDIS solo se plantea si el estudio anatomopatológico de la pieza ofrece un margen afecto extenso.

Tras la mastectomía el drenaje linfático queda definitivamente alterado por los cambios posquirúrgicos. Por ello se indica la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), ya que no sería viable su realización posterior si se encuentra un tumor invasivo en la pieza definitiva. Además, las pacientes que presentan tumores extensos con indicación de mastectomía presentan con mayor frecuencia carcinoma invasor no objetivado en biopsias diagnósticas prequirúrgicas.

En los últimos años la indicación de mastectomía ahorradora de piel o de mastectomía ahorradora de piel y areola ha aumentado, tanto en carcinoma invasivo como en CDIS, lo que ha permitido la reconstrucción inmediata y la restauración del volumen mamario mediante el uso de un expansor, de una prótesis definitiva o de un tejido autólogo durante el procedimiento primario. Parece una técnica segura (25). La mastectomía ahorradora de piel fue descrita por primera vez en 1991 por Toth y Lappert con resección glandular mamaria completa, incluyendo CAP, preservando la envoltura cutánea y el surco inframamario. La mastectomía ahorradora de piel y areola

se realiza de forma similar con resección de conductos galactóforos retroareolares, pero preservando la epidermis y la dermis areolar, dejando un grosor de 2-3 mm en la región areolar. La disección debe realizarse sin uso de bisturí eléctrico para evitar la lesión térmica y evertiendo manualmente la areola. El mayor riesgo de esta técnica es la necrosis de la piel del CAP (26).

Las técnicas de mastectomía ahorradora de piel preservan la forma natural de la mama y la sensibilidad y ofrecen mejores resultados cosméticos, ya que minimizan las cicatrices, y suponen un menor impacto psicológico para las pacientes. Todavía existe dilema sobre la seguridad de la preservación cutánea y la seguridad oncológica. La presencia de tejido mamario residual depende del grosor del colgajo y de la localización. La zona de mayor riesgo es el tejido retroareolar. La recurrencia local de un carcinoma invasor tiene lugar por invasión linfovascular en el plexo linfático subcutáneo o desde tejido glandular residual. Por ello, la tasa de recurrencia tras una mastectomía ahorradora de piel o de piel y areola por CDIS no debe ser mayor al 1 %. Para obtener un margen superficial (cutáneo) libre de tejido glandular la disección debe tener lugar al nivel de la fascia superficial (hoja ventral de la fascia pectoral) o de los ligamentos de Cooper, que deben incluirse en el tejido resecado. El grosor del tejido subcutáneo es variable en diferentes zonas de la misma mama y ha de hacerse una disección cuidadosa para no dejar tejido residual ni comprometer la vascularización del colgajo cutáneo. La ecografía, o mejor: la RNM preoperatoria, pueden evaluar el grosor del tejido subcutáneo y la angiografía con verde de indocianina fluorescente perioperatorio puede ser útil para evaluar la cantidad de tejido residual sin comprometer la vascularización de la piel (2).

No hay ninguna guía para indicar en qué pacientes es segura la técnica. En el caso del CDIS las contraindicaciones para realizar una mastectomía ahorradora de areola son:

- Microcalcificaciones próximas a la región retroareolar.
- Tumor a menos de 2 cm del pezón.
- Enfermedad de Paget del pezón.
- Secreción por pezón.

No hay datos sobre el tamaño tumoral y la seguridad con técnicas ahorradoras de piel. El CDIS se asocia a una mayor frecuencia a imagen, que subestima el tamaño en estudios radiológicos, y a una mayor afectación segmentaria que en el carcinoma invasivo. Hay pocos estudios retrospectivos que informen sobre recurrencias tras estas técnicas (1-6 %), que tienen lugar en general en pacientes con CDIS de alto grado y márgenes inferiores a 1 mm. La fascia superficial se considera una barrera natural y debe considerarse margen libre en toda la superficie cutánea. Solo un margen quirúrgico de resección a tener en cuenta es el margen retroareolar. La ampliación de márgenes cutáneos no se considera una opción debido a la limitación anatómica natural de la enfermedad y a la dificultad para localizar el margen próximo tras la cirugía. Por todo ello es importante la meticulosa evaluación preoperatoria para evaluar la distancia de la lesión al margen superficial (detallando en qué cuadrante), al margen profundo y al CAP y que se describan en el informe del estudio de imagen (RNM) o en la mamografía (si hay microcalcificaciones) (25-27). En caso de duda sobre el margen adecuado se evitará la realización de la técnica ahorradora de piel o de piel y areola según el caso, a pesar de tratarse de un CDIS (28). En la pieza quirúrgica el cirujano marcará el margen retroareolar para su correcta identificación. Si hay márgenes positivos y no es posible la cirugía de ampliación de márgenes, se valorará la radioterapia posterior con sobreimpresión sobre el margen superficial afecto. Si el margen es inferior a 2 mm pero libre y la mastectomía se ha realizado por el plano correcto según la descripción previa, se considerará suficiente, dados los límites anatómicos naturales de la enfermedad (piel y fascia pectoral mayor) (2). En el caso de un margen inferior a 2 mm se realizará un seguimiento estrecho a la paciente que in-

cluya mamografía a pesar de la mastectomía previa si el tumor cursó con microcalcificaciones (29). En la mastectomía ahorradora de areola por CDIS es imperativo el estudio intraoperatorio del margen retroareolar por congelación para decidir preservar o no la piel areolar.

Hay diferentes técnicas de mastectomía ahorradora de piel. En todas se requiere un manejo suave de los tejidos para prevenir la isquemia de los colgajos dérmicos llegando a los límites anatómicos de la mama: el borde anterior del músculo dorsal ancho, el surco submamarario, el margen esternal y el polo superior de la mama, que generalmente está localizado a nivel de la segunda costilla. En la disección del borde esternal del colgajo dérmico debe evitarse la lesión de las ramas dérmicas de las perforantes de la arteria mamaria interna que vascularizan los colgajos dérmicos mediales.

Pueden elegirse diferentes tipos de incisiones dependiendo de la localización del tumor (sobre todo si hay un margen cercano a piel que requiere su exéresis), de las cicatrices previas, de la forma o del tamaño de la mama o de la preferencia del cirujano. Se tendrá en cuenta la reconstrucción inmediata planificada. En general, las más habituales son la periareolar y las habituales en mastopexia (tipo Lejour de rama vertical o tipo Wise con T invertida) (25).

Una ventaja de las técnicas ahorradoras de piel es la mayor facilidad para realizar una reconstrucción inmediata en menor tiempo, menor número de cirugías y mejor resultado. No hay consenso sobre ninguna técnica concreta y depende del cirujano y del centro. Puede realizarse una reconstrucción aloplástica o autóloga. En general se acepta la reconstrucción aloplástica en estos casos dados el corto tiempo de ejecución y la baja posibilidad de radioterapia posterior. Esta técnica puede llevarse a cabo en un tiempo, utilizando una prótesis definitiva, o en dos, mediante uso de expansor, con segunda cirugía posterior para recambio por prótesis definitiva (Figs. 17-23).



Figs. 17 y 18. Mastectomía ahorradora de piel.



Fig. 19. Mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción de pezón.



Fig. 20. Mastectomía bilateral ahorradora de piel con pigmentación de ambos CAP.



Figs. 21-23. Mastectomía ahorradora de piel y areola.

CONCLUSIONES

El CDIS es una entidad de diagnóstico frecuente cuya biología debemos conocer para individualizar la estrategia terapéutica en cada caso. La cirugía es la piedra angular del tratamiento y el objetivo es no dejar enfermedad residual para evitar la recaída, que en la mitad de los casos será como carcinoma invasivo. La mayor parte de los casos serán candidatos a cirugía conservadora, con o sin biopsia selectiva de ganglio centinela, según el tamaño y la histología. La necesidad de tratamiento complementario radioterápico o endocrino se valorará de forma individual. En aproximadamente el 30 % de los casos será necesaria la realización de una mastectomía. Si se realiza el tratamiento adecuado, el pronóstico del CDIS es excelente. La pauta de tratamiento específico para cada paciente debe decidirse en un comité interdisciplinar.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Elsa Pertejo Muñoz
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Universitario Infanta Cristina
Avenida del 9 de Junio, 2
28981 Parla, Madrid
e-mail: elsapertejo@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Toss MS, Pinder SE, Green AR, Thomas J, Morgan DAL, Robertson JFR, et al. Breast conservation in ductal carcinoma *in situ* (DCIS): what defines optimal margins? *Histopathology* 2017;70(5):681-92. DOI: 10.1111/his.13116
2. Tramm T, Christiansen P, Vrou Offersen B, Madsen KB, Poortmans P, Kaidar-Person O. Superficial margins in skin sparing and nipple sparing mastectomies for DCIS: A margin of potential concern. *Radiother Oncol* 2021;161:177-82. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.018
3. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma *in Situ* Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3811-21. DOI: 10.1245/s10434-016-5446-2
4. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer* 2018;124(7):1335-41.
5. Tang SS-K, Kaptanis S, Haddow JB, Mondani G, Elsberger B, Tasoulis MK, et al. Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer* 2017;84:315-24. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.032
6. Gluck BS, Dershaw DD, Liberman L, Deutch BM. Microcalcifications on postoperative mammograms as an indicator of adequacy of tumor excision. *Radiology* 1993;188(2):469-72.
7. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd ABB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.001
8. Chin-Lenn L, Mack LA, Temple W, Cherniak W, Quinn RR, Ravani P, et al. Predictors of treatment with mastectomy, use

- of sentinel lymph node biopsy and upstaging to invasive cancer in patients diagnosed with breast ductal carcinoma *in situ* (DCIS) on core biopsy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):66-73. DOI: 10.1245/s10434-013-3239-4
9. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma *in situ* of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247(2):315-9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815b446b
 10. Utrilla Fornals A, Roldón Golet M, García Domínguez M, Gómez Sugañes JR, Goded Broto I, Saudi Moro S, et al. ¿Es necesaria la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* de mama? Revisión sistemática de la literatura científica. *Cir Esp* 2019;97(Espec Congr 2):1.
 11. Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, Narod S, Spayne J, Nofech-Mozes S, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma *in situ*: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5591-6. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4686
 12. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chávez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma *In Situ*. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3801-10. DOI: 10.1245/s10434-016-5449-z
 13. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma *in situ* after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003;90(4):426-32. DOI: 10.1002/bjs.4051
 14. Lam DL, Smith J, Partridge SC, Kim A, Javid SH, Hippe DS, et al. The Impact of Preoperative Breast MRI on Surgical Management of Women with Newly Diagnosed Ductal Carcinoma *in Situ*. *Acad Radiol* 2020;27(4):478-86. DOI: 10.1016/j.acra.2019.05.013
 15. Alrahbi S, Chan PM, Ho BCS, Seah MDW, Chen JJC, Tan EY. Extent of margin involvement, lymphovascular invasion, and extensive intraductal component predict for residual disease after wide local excision for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2015;15(3):219-26. DOI: 10.1016/j.clbc.2014.12.004
 16. Ekatah GE, Turnbull AK, Arthur LM, Thomas J, Dodds C, Dixon JM. Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma *in situ*. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(11):2029-35. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.08.003
 17. White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001;233(6):769-77. DOI: 10.1097/00000658-200106000-00006
 18. Caziuc A, Andras D, Fagarasan V, Dindelegan GC. Feasibility of oncoplastic surgery in breast cancer patients with associated *in situ* carcinoma. *J BUON* 2021;26(5):1970-4.
 19. Bauwens J, Azais H, Devouge P, Phalippou J, Boulanger L, Colinet P. Oncoplastic breast surgery for the management of ductal carcinoma *in situ*. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(11):735-9. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2015.08.001
 20. De Lorenzi F, di Bella J, Maisonneuve P, Rotmensz N, Corso G, Orecchia R, et al. Oncoplastic breast surgery for the management of ductal carcinoma *in situ* (DCIS): is it oncologically safe? A retrospective cohort analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):957-62. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.015
 21. Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. *Ann Surg Oncol* 2015;22(10):3363-8. DOI: 10.1245/s10434-015-4738-2
 22. Acea Nebriil B. History of oncoplastic surgery in Spain. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2021;34(Suppl.1):S3-10. DOI: 10.1016/j.senol.2021.09.004
 23. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Natl Compr Canc Netw* 2020;18(4):452-78. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0016
 24. Rashtian A, Iganaj S, Amy Liu IL, Natarajan S. Close or positive margins after mastectomy for DCIS: pattern of relapse and potential indications for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):1016-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1954
 25. Ramos Boyero M. La mastectomía ahorradora de piel como alternativa a la mastectomía estándar en el cáncer de mama. *Cir Esp* 2008;84:181-7.
 26. Tokin C, Weiss A, Wang-Rodríguez J, Blair SL. Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:921821. DOI: 10.1155/2012/921821
 27. Allué Cabañaza M, Chóliz Ezquerro J, Arribas del Amo MD, Gil Romea I, Val-Carreres Rivera MP, Sousa Domínguez R, et al. Nipple-sparing mastectomy in ductal carcinoma *in situ*. Oncological results over a 10-year period. *The Breast Journal* 2017;24(Suppl.1). DOI: 10.1016/j.senol.2020.04.001
 28. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, Tan K, Morris J, Bundred N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma *In Situ*. *Ann Surg Oncol* 2017;24(4):1071-6. DOI: 10.1245/s10434-016-5673-6
 29. Spiegel AJ, Butler CE. Recurrence following treatment of ductal carcinoma *in situ* with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):706-11. DOI: 10.1097/01.PRS.0000041440.12442.05

Tratamiento médico tras un carcinoma *in situ* de mama

ALICIA ESCUDERO GARCÍA, JOSÉ ÁNGEL GARCÍA SÁENZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El abordaje local y sistémico actual del carcinoma ductal *in situ* (DCIS) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estas pacientes. La radioterapia y la terapia hormonal no han llegado a demostrar un impacto en supervivencia global, pero el tratamiento combinado sí consigue reducir el riesgo de recurrencia en un 70 %. El tratamiento endocrino con tamoxifeno, tras la cirugía mamaria conservadora del DCIS con receptores hormonales positivos, consigue una disminución de la tasa de recurrencia global, sobre todo a expensas de reducir la incidencia de carcinomas infiltrantes en la mama contralateral. En pacientes posmenopáusicas el anastrozol ha demostrado superioridad frente al tamoxifeno. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la toxicidad diferencial a la hora de seleccionar la terapia hormonal. Dado que el objetivo último del tratamiento del DCIS es la prevención del carcinoma infiltrante, y por tanto su riesgo de metástasis y de muerte, la terapia hormonal tras un DCIS ha demostrado ser un tratamiento preventivo eficaz.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Terapia hormonal. Tamoxifeno. Anastrozol. Radioterapia. Cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (DCIS) es la proliferación anormal de células epiteliales que no llegan a sobrepasar la membrana basal de los ductos mamarios. Si bien es una lesión que puede llegar a ser un precursor no obligado de un carcinoma infiltrante, además es una entidad que se asocia a un mayor riesgo de un segundo carcinoma infiltrante: en este sentido, el riesgo de presentar

ABSTRACT

The actual local and systemic approach to ductal carcinoma in situ (DCIS) has improved substantially the prognosis of these patients. Radiotherapy and endocrine therapy have not proven to have an impact on overall survival, but the combined treatment allows a 70 % reduction in the recurrence risk. Endocrine therapy with tamoxifen, after breast conserving surgery for hormone receptor positive DCIS, reduces overall recurrence rate, mainly secondary to a lower contralateral invasive disease recurrence rate. Anastrozole has proven its superiority over tamoxifen in post-menopausal patients, however, the differential toxicity should be considered in order to select the most appropriate therapy. The ultimate objective of DCIS treatment is preventing invasive disease recurrences, and therefore its risk of metastasis and death, so endocrine therapy after DCIS has proven its efficacy as a preventive treatment.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Endocrine therapy. Tamoxifen. Anastrozole. Radiotherapy. Breast cancer.

un carcinoma infiltrante tras el diagnóstico de DCIS es diez veces mayor que en la población general (1-3).

Se trata de una enfermedad heterogénea, con diferencias anatomopatológicas, moleculares y con un comportamiento clínico muy variable en cuanto a su potencial maligno (4). Existe una proporción de DCIS que tiene un comportamiento benigno y que nunca van a progresar a carcinoma infiltrante, mientras que otros pueden progresar a carcinoma infiltrante y poner en peligro la

vida de las pacientes (5,6). Esta ambivalencia ha generado controversia en la selección terapéutica de estas pacientes y ha llevado a la búsqueda de herramientas que puedan predecir el riesgo de recurrencia y de progresión a carcinoma infiltrante tras un DCIS.

El abordaje local y sistémico actual del DCIS ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estas pacientes. La radioterapia y la terapia hormonal no han llegado a demostrar un impacto en supervivencia global, pero sí una disminución en la tasa de recurrencia de DCIS y de carcinoma infiltrante. La prevención de este último, por la posibilidad de metástasis y de muerte, es el objetivo final del tratamiento (7,8).

El objetivo de esta revisión es describir el papel del tratamiento médico en el manejo de las pacientes con DCIS.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Hasta 1980, cuando se extendió el uso de las mamografías, el diagnóstico de DCIS era infrecuente y el tratamiento consistía en mastectomía junto con linfadenectomía axilar, al igual que el del carcinoma de mama infiltrante, lo que dificultaba tanto el estudio de la historia natural del DCIS como conocer la incidencia de carcinomas infiltrantes y no infiltrantes tras una biopsia diagnóstica (9).

Hay muy poca información sobre su comportamiento biológico en ausencia de un tratamiento específico, pero disponemos de algunos estudios retrospectivos. Un estudio retrospectivo, en el que se describe la evolución de 28 pacientes con DCIS de bajo grado e histología no comedo sometidas únicamente a biopsia, mostró que 11 pacientes (40 %) desarrollaron carcinoma infiltrante en la misma mama y en el mismo cuadrante en el que se realizó la biopsia (8 de ellas, en los primeros 15 años tras la biopsia y las 3 restantes, antes de los 45 años tras la biopsia) (5). Esto evidencia que el DCIS de bajo grado no reseca puede evolucionar a carcinoma infiltrante y requiere un largo periodo tiempo de evolución para ello, mientras que las lesiones de alto grado progresan más rápidamente (6).

La alta tasa de recurrencia tumoral observada en estos estudios retrospectivos tras la realización de una biopsia apoyaba la realización de mastectomía en estas pacientes. Sin embargo, prácticamente todos los DCIS diagnosticados antes de la generalización de las mamografías se detectaban clínicamente, es decir, por palpación de masa o por aparición de secreción a través del pezón, y en muchas de las pacientes con masas grandes se observaban carcinomas infiltrantes asociados (9). Por ello, esta información retrospectiva era poco relevante para orientarnos en el manejo de los DCIS sin componente infiltrante que no se detectaban clínicamente sino

por mamografía. Actualmente el DCIS supone el 25 % o más de los tumores incidentales detectados por mamografía (3,10).

SURGIMIENTO DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA EN CARCINOMA DUCTAL IN SITU

En 1985 se publicó un ensayo clínico que incluyó pacientes con carcinoma mamario infiltrante ≤ 4 cm en estadio I o II que demostró que la cirugía conservadora con radioterapia adyuvante ofrecía resultados similares en supervivencia libre de progresión y supervivencia global respecto a la mastectomía (11).

Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que comparen la supervivencia global de pacientes sometidas a mastectomía o cirugía conservadora en el DCIS, a partir de este estudio en carcinoma infiltrante surgió incertidumbre sobre cómo debían tratarse pacientes con DCIS. No era lógico seguir tratando a las pacientes con DCIS con mastectomía cuando un grupo de pacientes con carcinomas infiltrantes ya estaban tratándose con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante. Por este motivo se diseñó el primer ensayo clínico aleatorizado en DCIS, el NSABP-B17.

PRIMER ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN CARCINOMA DUCTAL IN SITU: NSABP B-17

El estudio NSABP B-17, publicado en 1993, incluyó a 818 pacientes con DCIS que presentaban márgenes de resección libres de afectación. El 80 % de los DCIS fueron detectados por mamografía, el 75 % tenían un tamaño ≤ 1 cm y el 90 % tenían un tamaño ≤ 2 cm. Demostró que la radioterapia adyuvante tras la cirugía conservadora de la mama reducía en aproximadamente un 60 % el riesgo anual de recurrencia local, tanto en forma de DCIS como de carcinoma infiltrante, respecto de las pacientes a las que únicamente se les realizaba cirugía conservadora (12). Tras una mediana de seguimiento de 17 años se objetivó una reducción del 52 % del riesgo de recurrencias ipsilaterales infiltrantes (HR 0,48, IC 95 % [0,33-0,69], $p < 0,001$) y del 47 % del riesgo de DCIS ipsilaterales (HR 0,53, IC 95 % [0,35-0,80], $p < 0,001$) en el grupo que recibió radioterapia frente al que no la recibió (7). Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados corroboró el impacto de la radioterapia en la reducción de recurrencias ipsilaterales, pero no se observó beneficio en supervivencia o metástasis a distancia (8).

Con estos resultados, el estudio NSABP-17 concluyó que no estaba justificada la mastectomía en pacientes con DCIS localizados, pequeños y detectados por mamografía (9,12). No se hallaron factores clínicos, patológicos o de imagen que identificasen qué subgrupos

de pacientes no obtenían beneficio de la radioterapia tras la cirugía mamaria conservadora (13). Sin embargo, había un importante interés científico por encontrar marcadores clinicopatológicos de recurrencia y predictivos de respuesta a la radioterapia adyuvante, lo que llevó a buscar un índice pronóstico de recurrencias tras un DCIS.

MARCADORES PRONÓSTICOS Y DE RECURRENCIA LOCAL EN DCIS

Se han descrito indicadores clínicos, histopatológicos y moleculares que se asocian a una mayor agresividad y a un pronóstico desfavorable en DCIS (1,2).

Indicadores clínicos asociados a riesgo de recurrencia local

- Una *edad menor de 40 años* es un factor de riesgo independiente de recurrencia local tras una cirugía conservadora, con o sin radioterapia adyuvante (7,14,15).
- El *DCIS que debuta con síntomas clínicos* presenta tasas de recurrencia mayores que el DCIS que se detecta mamográficamente. Esta diferencia persiste tras la administración de radioterapia adyuvante (15).
- La *historia familiar de cáncer de mama* se ha asociado con mayor riesgo de recurrencias locales en pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama y radioterapia adyuvante (16,17).
- La *exposición a terapia estrogénica previa*, ya se trate de anticonceptivos o de terapia hormonal sustitutiva, se ha asociado a una mayor recurrencia local (16,17).

Indicadores histológicos asociados a riesgo de recurrencia local

- La *afectación de los márgenes quirúrgicos tras la resección* es el factor de riesgo de recurrencia local más importante en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante (9,13,14). La tasa de recurrencia local es del 40 % en márgenes < 1 mm, del 30 % en márgenes de 1-2 mm y del 20 % si son > 2 mm (14). En un metaanálisis con 4660 pacientes con DCIS tratadas con cirugía mamaria conservadora y radioterapia adyuvante se observó que los márgenes de 2 mm se asociaban a una menor tasa de recidiva local respecto a márgenes inferiores (OR 0,53, IC 95 % [0,26-0,96], $p < 0,05$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre márgenes de 2 mm y de más de 5 mm (OR 1,51, IC 95 % [0,51-5,0], $p > 0,05$) (18).

- La presencia de *comedonecrosis* aumenta el riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora (13,14,19).
- El *tamaño tumoral* es un factor de recurrencia local en pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia (14).
- El *alto grado tumoral* se asocia a un mayor riesgo de recurrencia local y de progresión a carcinoma invasor. Las tasas de recurrencia local tras cirugía conservadora de la mama varían entre un 7 y un 36 % para DCIS de bajo y de alto grado, respectivamente (14).
- La *histología tipo comedo* es un factor de riesgo de recurrencia local (19).
- El *perfil de los receptores hormonales* tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La positividad de *HER2* y la negatividad del receptor de estrógenos (ER) y de progesterona (PR) se asocian individualmente con un mayor riesgo de recurrencia. El DCIS de alto grado tiene mayor incidencia de negatividad de los receptores hormonales y de positividad de *HER2* y p53. El DCIS con negatividad ER/PR tiene mayor incidencia de positividad de *HER2* y p53, así como mayor frecuencia de la histología tipo comedo (19).

ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

En 1996 se describió el índice pronóstico de Van Nuys (VNPI), que inicialmente incluía cuatro factores histológicos pronósticos de recurrencia local (tamaño tumoral, amplitud de márgenes, grado nuclear y la presencia de necrosis), y al que posteriormente se añadió un quinto factor clínico: la edad (20,21). Este índice establece el riesgo de recurrencia local tras una cirugía conservadora de la mama y su objetivo es facilitar las decisiones clínicas en cuanto a la elección del tratamiento (Tabla I).

El índice se validó en una cohorte prospectiva de 706 pacientes con DCIS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recurrencia local a 12 años en las pacientes con una puntuación USC/VNPI de 4, 5 o 6, independientemente de si recibían o no radioterapia. Las pacientes con puntuaciones USC/VNPI de 7, 8 y 9 obtuvieron un beneficio significativo ($p = 0,03$) del 12-15 % en supervivencia libre de recurrencia local con radioterapia. Las pacientes con puntuaciones USC/VNPI de 10, 11 y 12, a pesar de obtener el mayor beneficio absoluto de la radioterapia, presentaron una tasa de recurrencia local del 50 % a 5 años. Por tanto, se propuso que las pacientes del primer grupo se trataran con cirugía conservadora exclusiva, las del segundo grupo, con radioterapia adyuvante y las del tercer grupo, con mastectomía (21).

TABLA I
USC / ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS (VNPI)

<i>Puntuación</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>	<i>3 puntos</i>
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Clasificación patológica	Sin alto grado nuclear ni comedonecrosis (grado nuclear 1 o 2)	Sin alto grado nuclear con comedonecrosis (grado nuclear 1 o 2)	Alto grado nuclear con o sin comedonecrosis (grado nuclear 3)
Edad (años)	> 60	40-60	< 40

Posteriormente, en 2015 se publicaron los resultados del ensayo clínico RTOG 9804, en el que participaron 636 pacientes con DCIS de bajo riesgo (grado histológico 1 o 2, tamaño < 2,5 cm y márgenes ≥ 3 mm) que se aleatorizaron a recibir radioterapia u observación tras cirugía conservadora. Tras 15 años de seguimiento se observó una reducción del 50 % de la tasa de recurrencia local con radioterapia (7,1 % frente al 15,1 %; HR 0,36, IC 95 % [0,20-0,66], $p = 0,0007$). Por tanto, la radioterapia adyuvante también reduce significativamente el riesgo de recurrencia local en los DCIS de buen pronóstico (22,23).

Actualmente, guías internacionales siguen considerando, con un nivel de evidencia y grado de recomendación 2B, la posibilidad de realizar cirugía conservadora exclusiva en DCIS si la paciente tiene bajo riesgo de recurrencia. Sin embargo, la radioterapia adyuvante tras cirugía mamaria conservadora, incluso en las pacientes consideradas de bajo riesgo, recibe un nivel de evidencia I (24).

Estratificar el riesgo de recurrencia de las pacientes tras la cirugía sigue siendo un objetivo importante en DCIS, para lo que se han desarrollado paneles moleculares como el Oncotype DX DCIS Score o el Decision Score. El primero incluye 12 genes y el segundo incluye 7 genes junto con 4 factores clinicopatológicos (edad, tamaño tumoral, márgenes y palpación) (25). Sin embargo, las pacientes de bajo riesgo de recurrencia en el DCIS Score continúan obteniendo beneficio del tratamiento con radioterapia adyuvante (26).

TERAPIA HORMONAL EN CARCINOMA DUCTAL IN SITU: ENSAYOS CLÍNICOS NSABP B-24 Y UK/ANZ DCIS

En pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes sometidas a cirugía conservadora y radioterapia adyuvante se conocía que el tamoxifeno prevenía las recurrencias ipsilaterales y la aparición de segundos tumores en la mama contralateral (27).

NSABP B-24

En 1999 se publicaron los resultados de un nuevo ensayo clínico, el NSABP B-24, que incluía pacientes que fueron excluidas del NSABP B17, como las pacientes con márgenes de resección afectados con DCIS o desconocido (25 % de las participantes) o aquellas con calcificaciones difusas sin confirmación histológica de benignidad o sospechosas de DCIS no resecado. Se aleatorizó a las pacientes con DCIS tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante a recibir tamoxifeno (10 mg cada 12 horas durante 5 años) o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 13,5 años, la combinación de radioterapia y de tamoxifeno reducía un 32 % el riesgo de recurrencia infiltrante ipsilateral (HR 0,68, IC 95 % [0,49-0,95], $p = 0,025$) y contralateral (HR 0,68, IC 95 % [0,48-0,95], $p = 0,023$) respecto a la radioterapia exclusiva. Sin embargo, la adición de tamoxifeno adyuvante no demostró reducir la mortalidad (HR 0,86, IC 95 % [0,66-1,11]) (7,9,28).

Comparando con el NSABP B-17, la adyuvancia con radioterapia y tamoxifeno demostró una reducción del riesgo relativo de carcinoma infiltrante ipsilateral del 70 % en comparación con la cirugía conservadora sin adyuvancia (HR 0,30, IC 95 % [0,21-0,42], $p < 0,001$) (7).

La tasa de recurrencia infiltrante ipsilateral a los 15 años en el grupo de placebo fue del 17,4 % en las pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y del 7,4 % si los márgenes eran negativos. Con tamoxifeno se reducía la incidencia de carcinoma infiltrante ipsilateral a un 11,5 % si los márgenes eran positivos, pero no se observó beneficio si los márgenes eran negativos (7,4 % frente al 7,5 %). Esto sugiere que la disminución de la incidencia de carcinoma infiltrante ipsilateral se atribuye a la resección quirúrgica completa más que al tratamiento con tamoxifeno (29).

UK/ANZ DCIS

El ensayo clínico UK/ANZ DCIS, cuyos resultados se publicaron en el año 2003, incluyó a 1701 pacientes con DCIS con márgenes de resección libres de afecta-

ción detectados a través de programas de detección precoz y tratados con cirugía conservadora de la mama. Se establecieron cuatro grupos de tratamiento: cirugía conservadora exclusiva, cirugía conservadora más radioterapia adyuvante, cirugía conservadora más tamoxifeno adyuvante y cirugía conservadora más radioterapia y tamoxifeno adyuvantes.

Tras una mediana de seguimiento de 12,7 años, la radioterapia redujo la incidencia de recurrencias locales infiltrantes (HR 0,32, IC 95 % [0,19-0,56], $p < 0,0001$) y no infiltrantes (HR 0,38, IC 95 % [0,22-0,63], $p < 0,0001$), pero sin efecto en la mama contralateral (HR 0,84, IC 95 % [0,45-1,58], $p < 0,6$).

El uso de tamoxifeno redujo todas las recurrencias (infiltrantes o DCIS) ipsilaterales (HR 0,77, IC 95 % [0,59-0,98], $p = 0,04$) y contralaterales (HR 0,27, IC 95 % [0,12-0,59], $p = 0,001$) en las pacientes que no habían recibido radioterapia. Sin embargo, no demostró beneficio en las que sí recibieron radioterapia (HR 0,93; IC 95 % [0,50-1,75], $p = 0,80$, en la mama ipsilateral; HR 0,99, IC 95 % [0,39-2,49], $p = 1,0$, en la contralateral). El tamoxifeno demostró una reducción significativa del 29 % de nuevos eventos mamarios en la población global del estudio (30,31).

Metaanálisis NSABP B-24 y UK/ANZ DCIS

Un metaanálisis que incluyó ambos ensayos clínicos (NSABP B-24 y UK/ANZ DCIS) mostró que el tamoxifeno, tras el tratamiento quirúrgico del DCIS con o sin radioterapia adyuvante, reducía el riesgo de DCIS ipsilateral y contralateral (HR 0,75, IC 95 % [0,61-0,92], $p = 0,006$; RR 0,50, IC 95 % [0,28-0,87], $p = 0,01$, respectivamente), así como el carcinoma infiltrante contralateral (RR 0,57, IC 95 % [0,39-0,83], $p = 0,003$). No hubo reducción significativa en la incidencia de carcinoma infiltrante ipsilateral (HR 0,79, IC 95 % [0,62-1,01], $p = 0,06$), en metástasis (RR 0,78, IC 95 % [0,29-2,08]) ni en mortalidad (RR 1,11, IC 95 % [0,89-1,39]).

En cuanto al subanálisis de las pacientes que habían recibido radioterapia adyuvante, el tamoxifeno reducía la tasa global de nuevos eventos mamarios frente a las que no lo recibían (RR 0,74, IC 95 % [0,63-0,88]) (32).

RECEPTORES HORMONALES EN CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* Y TERAPIA HORMONAL

El beneficio de la terapia con tamoxifeno en el carcinoma de mama infiltrante está restringido a la enfermedad con positividad para receptores de estrógeno o progesterona (ER o PR). El ensayo clínico NSABP B-24 se inició previamente a que este conocimiento estuviese bien establecido, por lo que el estado de los receptores hormonales no se tuvo en cuenta para la inclusión de las pacientes.

Se han realizado estudios retrospectivos de una muestra de las pacientes que participaron en el NSABP B-24 (41 %; $n = 732$). El 64 % de las pacientes presentaba positividad para ER y PR, el 13 % exclusivamente para ER, el 2 % exclusivamente para PR y el 21 % fueron ER y PR negativos. En este estudio se objetivó que las pacientes con positividad para ER que recibieron tamoxifeno adyuvante presentaron una reducción significativa de cualquier evento mamario (ipsilateral o contralateral, carcinoma infiltrante o DCIS) respecto al placebo (HR 0,58, IC 95 % [0,415-0,81], $p = 0,0015$). Esta reducción fue sobre todo a expensas de la reducción de carcinomas infiltrantes, especialmente en la mama contralateral. Estos resultados fueron similares cuando se estratificaba por el estado de PR sin aumentar la capacidad predictiva respecto a cuando se consideraba únicamente el ER. En las pacientes con DCIS sin expresión de ER no se objetivó beneficio de la terapia con tamoxifeno en ningún caso (HR 0,88, IC 95 % [0,49-1,59], $p = 0,68$) (10).

TAMOXIFENO FRENTE A ANASTROZOL EN CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En 2016 se publicó el estudio IBIS-II DCIS que incluía a 2980 pacientes posmenopáusicas con DCIS con positividad para ER o PR sometidas a cirugía mamaria conservadora (el 70 % recibió radioterapia adyuvante), con una mediana de seguimiento de 7,2 años (rango intercuartílico 5,6-8,9). Se incluyeron DCIS con microinvasión < 1 mm. Las pacientes se aleatorizaban a recibir 20 mg de tamoxifeno o 1 mg de anastrozol al día durante 5 años. No se objetivaron diferencias significativas en tasa global de nuevos eventos mamarios (67 eventos con anastrozol frente a 77 con tamoxifeno; HR 0,89, IC 95 % [0,64-1,23]). Se estableció la no inferioridad de anastrozol (valor superior IC 95 %: $< 1,25$), pero no su superioridad ($p = 0,49$).

No hubo diferencias en adherencia terapéutica y el número de mujeres que reportaron efectos secundarios fue similar en ambos grupos. Sin embargo, el perfil de los efectos secundarios fue diferente. En el grupo de anastrozol se objetivaron más fracturas, eventos musculoesqueléticos (dolor articular, parestesias, síndrome del túnel carpiano y osteoporosis), hipercolesterolemia e ictus. En el grupo con tamoxifeno se observaron más espasmos musculares, cánceres ginecológicos (endometrio y ovario), síntomas ginecológicos y vasomotores (exudados y hemorragias vaginales y candidiasis vaginal) y trombosis venosa profunda. No hubo diferencia entre los grupos en la incidencia de sofocos y de sequedad vaginal, dentro de los síntomas ginecológicos y vasomotores ni en los eventos cardiovasculares en general, aunque los eventos cerebrovasculares fueron más frecuentes con anastrozol (33). Por esta razón, la toxicidad diferencial es una de las variables más importantes en la decisión individual del tratamiento médico posquirúrgico (34).

En 2016 se publicaron también los resultados del ensayo clínico NSABP B-35, en el que participaron 3104 pacientes posmenopáusicas con DCIS con positividad para ER o PR que fueron sometidas a cirugía mamaria conservadora con márgenes libres de afectación y radioterapia adyuvante. Se aleatorizaron nuevamente a recibir 20 mg de tamoxifeno o 1 mg de anastrozol al día durante 5 años. Anastrozol redujo significativamente los eventos mamarios (ipsilaterales o contralaterales de DCIS o carcinoma infiltrante) frente a tamoxifeno en la población global (HR 0,73, IC 95 % [0,56-0,96], $p = 0,0234$), especialmente a expensas de disminuir las recurrencias infiltrantes contralaterales (HR 0,52, IC 95 % [0,31-0,88], $p = 0,0148$). En la estratificación por edad se observó una disminución significativa de eventos mamarios en las pacientes posmenopáusicas menores de 60 años en el grupo de anastrozol frente al grupo de tamoxifeno (HR 0,53 [IC 95 %: 0,35-0,80], $p = 0,0026$), pero no en pacientes ≥ 60 años (HR 0,95 [IC 95 % , 0,66-1,37], $p = 0,78$) (35).

TAMOXIFENO A DOSIS BAJAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU

A raíz de la preocupación por los efectos secundarios previamente descritos de la terapia hormonal, así como por la ausencia de impacto en la reducción de la mortalidad con dicha terapia, han surgido estudios que plantean estrategias alternativas.

En 2019 se publicó un estudio de fase III en el que se aleatorizó a 500 pacientes con DCIS ER positivo o desconocido (69 % de la cohorte) y LCIS o hiperplasia ductal atípica (ADH) a recibir tamoxifeno a dosis de 5 mg al día durante 3 años o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 5,1 años (rango intercuartílico de 3,9-6,3) se observaron 14 eventos (carcinoma infiltrante o DCIS) en el grupo de tamoxifeno y 28 eventos en el grupo de placebo (HR 0,48, IC 95 % [0,26-0,92], $p = 0,02$). Hubo 12 eventos adversos graves en la rama de tamoxifeno y 16 en la de placebo, incluyendo una trombosis venosa profunda y un carcinoma endometrial de estadio I en la rama de tamoxifeno y un tromboembolismo pulmonar en la de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los grupos excepto para los sofocos diarios, que fueron más frecuentes en el grupo de tamoxifeno ($p = 0.0.2$) (3).

Los resultados de este estudio abren la posibilidad a obtener beneficio en la reducción de recurrencias en pacientes con DCIS con dosis más bajas de tamoxifeno y menos efectos secundarios. Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño muestral, que es seis veces menor que en los estudios IBIS-II DCIS y NSABP B-35, lo que reduce el número de eventos.

CONCLUSIONES

En las pacientes con DCIS con receptores hormonales positivos tratadas con cirugía mamaria conservadora, la terapia hormonal con tamoxifeno (en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas) o un inhibidor de la aromataasa (en pacientes posmenopáusicas, especialmente aquellas menores de 60 años o con alto riesgo tromboembólico) ha demostrado beneficio en la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama ipsilateral y contralateral. No hay estudios prospectivos que evalúen el efecto de la terapia hormonal en DCIS con receptores hormonales negativos, por lo que se desconoce su beneficio en esta población. La dosis baja de tamoxifeno (5 mg diarios durante 3 años) es una opción alternativa a la dosis establecida de 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años si esta última no se tolera bien.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Alicia Escudero García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: alicia.escudero@hotmail.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(1):1-10. DOI: 10.1007/s10549-007-9760-z
2. Patani N, Khaled Y, Al Reefy S, et al. Ductal carcinoma in-situ: an update for clinical practice. *Surg Oncol* 2011;20(1):e23-31. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.08.007
3. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37. DOI: 10.1200/JCO.18.01779
4. Casasent AK, Edgerton M, Navin NE. Genome evolution in ductal carcinoma in situ: invasion of the clones. *J Pathol* 2017;241(2):208-18. DOI: 10.1002/path.4840
5. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, et al. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103(12):2481-4. DOI: 10.1002/encr.21069
6. Ponti A, Ronco G, Lynge E, et al. Low-grade screen-detected ductal carcinoma in situ progresses more slowly than high-grade lesions: evidence from an international multi-centre study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(3):761-5. DOI: 10.1007/s10549-019-05333-6
7. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):478-88. DOI: 10.1093/jnci/djr027
8. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carci-

- noma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007;2:28. DOI: 10.1186/1748-717X-2-28
9. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-8. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90133-2
 10. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1268-73. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0141
 11. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312(11):665-73. DOI: 10.1056/NEJM198503143121101
 12. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328(22):1581-6. DOI: 10.1056/NEJM199306033282201
 13. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995;75(6):1310-9. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1310::aid-cn-cr2820750613>3.0.co;2-g
 14. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.06.005
 15. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2263-71. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2263
 16. Ben-David MA, Sturtz DE, Griffith KA, et al. Long-term results of conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ using lung density correction: the University of Michigan experience. *Breast J* 2007;13(4):392-400. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2007.00447.x
 17. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-16. DOI: 10.1007/s10549-007-9668-7
 18. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-20. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5182
 19. Baqai T, Shousha S. Oestrogen receptor negativity as a marker for high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology* 2003;42(5):440-7. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01612.x
 20. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2267::AID-CNCR13>3.0.CO;2-V
 21. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43. DOI: 10.1016/s0002-9610(03)00265-4
 22. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33(7):709-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9029. Erratum in: *J Clin Oncol* 2015;33(26):2934.
 23. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3574-82. DOI: 10.1200/JCO.21.01083
 24. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 4.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
 25. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21(4):33. DOI: 10.1007/s11912-019-0777-3
 26. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(4):djw256. DOI: 10.1093/jnci/djw256
 27. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84. DOI: 10.1056/NEJM198902233200802
 28. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9
 29. El Hage Chehade H, Mokbel K. Is Adjuvant Endocrine Therapy Indicated for DCIS Patients After Complete Surgical Excision? *Anticancer Res* 2018;38(3):1263-6. DOI: 10.21873/anticancer.12348
 30. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7
 31. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13859-7
 32. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23(5):546-51. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.015
 33. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021):866-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0
 34. Lazzeroni M, Dunn BK, Pruneri G, et al. Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treat Rev* 2017;55:1-9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.010
 35. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARÁN ediciones

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es

MÁSTER UNIVERSITARIO EN VACUNAS

Programa de actualización y desarrollo profesional
en vacunaciones

1.500 HORAS – 60 ECTS

ARÁN
formación

Inscripciones:



Acreditado por:



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA